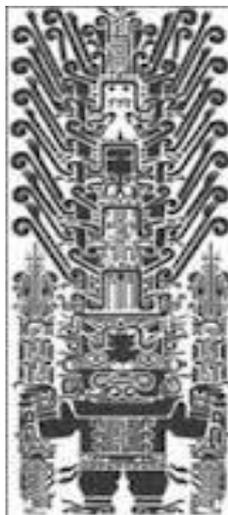


**UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLARREAL**  
**FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE LABORATORIO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**  
**ESPECIALIDAD DE LABORATORIO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**TESIS**

“ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE MEDIDA PARA MENSURANDOS DEL  
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA DEL INEN 2016”

**Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica**

AUTOR:

**SALAZAR CORTEZ, SMILJA ANDREA**

ASESOR

**DRA. ROSA GUTIÉRREZ PAUCAR**

**LIMA – PERÚ**

**2018**

“Estimación de Incertidumbre de medida para mensurandos del Laboratorio de Bioquímica  
del INEN 2016”

Bachiller Salazar Cortez, Smilja Andrea

*Para la persona más importante en mi vida  
y la que merece esto y mucho más...*

*Mi mamá*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Lic. TM César Augusto Fernández Olivera, un especial agradecimiento por haberme confiado este trabajo, por la paciencia que me tuvo durante este largo camino y por los conocimientos brindados, siempre será mi modelo a seguir.

A la Dra. Carmen Sofía Armas Purilla, jefe del Equipo Funcional de Patología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, por haberme brindado su apoyo incondicional, por sus consejos y paciencia.

A la Dra. Rosa Gutiérrez, por las recomendaciones, apoyo y orientación brindada.

Y a todas las personas que de alguna u otra forma me dieron ánimos y brindaron su apoyo en todo el proceso de la tesis.

A todos ustedes mi gratitud y más grande reconocimiento.

## INDICE

<b>TITULO.....</b>	<b>1</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>KEYWORDS.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>1 CAPITULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
1.1 Antecedentes.....	12
1.2 Planteamiento del problema.....	16
1.2.1 Pregunta General.....	17
1.2.2 Preguntas Específicas.....	17
1.3 Objetivos.....	17
1.3.1 Objetivo General.....	17
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Justificación.....	18
1.5 Limitaciones.....	19
<b>2 CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
2.1 Bases Teóricas.....	20
2.1.1 Incertidumbre.....	20
2.1.1.1 Definición.....	20
2.1.2 Relación de la incertidumbre con otros parámetros metrológicos.....	22
2.1.2.1 Error e Incertidumbre.....	22

2.1.2.2 Exactitud, Trazabilidad e Incertidumbre.....	23
2.1.2.3 Precisión e Imprecisión, Repetibilidad y Reproducibilidad e Incertidumbre.....	24
2.1.3 Estimación de la Incertidumbre de medida.....	25
2.1.3.1 Especificación del mensurando.....	26
2.1.3.2 Identificación de las fuentes de incertidumbre.....	27
2.1.3.3 Cuantificación de la incertidumbre.....	28
2.1.3.4 Cálculo de la incertidumbre combinada.....	30
2.1.3.4.1 Incertidumbre Estándar.....	30
2.1.3.4.2 Incertidumbre Combinada.....	30
2.1.4 Estrategias propuestas para calcular la incertidumbre de medida.....	32
2.1.4.1 Estrategia propuesta por la ISO (aproximación “ <i>bottom-up</i> ”).....	32
2.1.4.2 Estimación de la incertidumbre de medida siguiendo las consideraciones de la Política de incertidumbre de la Asociación Mexicana de Acreditación (ema).....	34
2.1.4.3 Modelo de aproximación para la estimación de la incertidumbre siguiendo los conceptos de las guías EURACHEM y EUROLAB ( <i>technical report N° 537</i> ).....	38
2.1.4.3.1 Análisis de datos con los modelos de aproximación.....	39
2.1.4.3.1.1 Estimación de la incertidumbre empleando datos del control interno de calidad y control externo (PEEC)..	40
2.1.4.3.1.2 Estimación de la incertidumbre empleando datos del control interno de calidad y esquemas interlaboratorio.....	43

2.1.5 Criterios de Aceptación.....	45
2.1.5.1 Metas de incertidumbre.....	45
2.1.5.2 Incertidumbre Expandida Objetivo.....	46
2.1.5.3 Criterio de evaluación de competencia.....	46
2.1.5.3.1 Pruebas de competencia.....	46
2.1.5.3.2 Reproducibilidad de la medición.....	47
2.1.5.4 Comparación de la incertidumbre estimada con la meta de incertidumbre...	47
2.2 Definición de términos básicos.....	49
<b>3 CAPÍTULO III MÉTODO.....</b>	<b>51</b>
3.1 Tipo y diseño de la investigación.....	51
3.2 Población y muestra.....	51
3.3 Variables y Operacionalización.....	51
3.4 Recolección de datos e instrumentos.....	52
3.5 Procedimientos, materiales y equipos.....	53
3.6 Análisis de datos.....	56
3.7 Aspectos éticos.....	56
<b>4 CAPÍTULO IV RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
<b>5 CAPITULO V.....</b>	<b>67</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>67</b>

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>71</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>72</b>
<b>6 CAPÍTULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>79</b>

## RESUMEN

En este estudio se realizó una estimación de incertidumbre de 17 mensurandos del laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2016. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal y diseño no experimental. Se revisó la información archivada durante un periodo de 12 meses (enero a diciembre) de los datos del Control de Calidad Interno y del Programa de Evaluación Externa de la Calidad, esta información sirvió para calcular el CV% promedio ponderado y el sesgo% siguiendo los pasos del modelo de Aproximación. Los mensurandos elegidos fueron glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, ALT, AST, fosfatasa alcalina, GGT, LDH, amilasa, colesterol total, triglicéridos, CK total, magnesio y fósforo. Toda la información se llevó a una plantilla de gráficas de control elaborada en Excel a través de las fórmulas expuestas anteriormente. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que las incertidumbres obtenidas para cada uno de los 17 mensurandos estudiados al ser enfrentados contra su meta de incertidumbre fueron aceptados y a la vez fueron compatibles con las especificaciones de calidad para cada analito adoptado ya sea por CLIA, CFX, BV Deseable y AAB. Este estudio proporciona conocimientos para saber el nivel de calidad que tienen los resultados que se obtienen en los laboratorios, ya que a menor incertidumbre de medida, mayor será el nivel de calidad del resultado.

**PALABRAS CLAVE:** Incertidumbre de medida, mensurandos, control de calidad interno, programas de evaluación externa de la calidad, CV% promedio ponderado, sesgo%, especificaciones de calidad, meta de incertidumbre.

## ABSTRACT

In this study was an estimate of uncertainty of 17 measurand of the laboratory of the National Institute of Neoplastic Diseases of the year 2016. A descriptive, retrospective study of ripping and non-experimental design was performed. Was reviewed the information filed during a period of 12 months (January to December) of the Control data of quality internal and External Quality Assurance Services, this information was used to calculate the weighted average % CV and bias % following the model of approximation steps. The selected measurand were glucose, urea, creatinine, uric acid, total protein, albumin, ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT, LDH, amylase, total cholesterol, triglycerides, total CK, magnesium and phosphorus. The information was a graphical control template developed in Excel through the formulas set out above. The results obtained were satisfactory since the uncertainties obtained for each of the 17 mensurand studied to be faced against his goal of uncertainty were accepted and were at the same time consistent with the quality specifications for each analyte adopted either by CLIA, CFX, BV Deseable and AAB. This study provides knowledge to know the level of quality that have the results obtained in the laboratory, since to smaller measurement uncertainty, the greater the level of quality of the result.

**KEYWORDS:** Uncertainty of measurement, measurand, Internal Quality Control, External Quality Assurance Services, CV % weighted average, bias%, quality specifications, target uncertainty.

## INTRODUCCIÓN

Todos los laboratorios clínicos tienen que emitir resultados cien por ciento confiables para cumplir con un único fin, que es la toma de decisión final para llegar a un diagnóstico certero.

Para asegurar la confiabilidad de estos resultados es importante estimar la incertidumbre de las mediciones; esto conlleva a que se usen instrumentos y materiales de medición calibrados.

Como también la implementación de un sistema de control de calidad en el laboratorio siguiendo normas emitidas por un ente oficial. Pero también hay una parte importante y muchas veces pasada por alto, que es la estimación de la incertidumbre de medida. Esta incertidumbre engloba todas las posibles fuentes de error que se tienen a la hora de realizar una medición. Lo que se quiere dar a conocer estimando la incertidumbre de medida es que el laboratorio trabaja con calidad, calidad necesaria para satisfacer al cliente.

Un aspecto fundamental para el reporte del valor de la incertidumbre en el informe de los resultados es poder comparar los resultados obtenidos por varios laboratorios, aun así utilicen metodologías analíticas diferentes para realizar un determinado análisis. Por ejemplo, si un laboratorio “X” reporta una bilirrubina total de 16.4  $\mu\text{mol/L}$  y un segundo laboratorio “Y” reporta el valor de 16.6  $\mu\text{mol/L}$ , no se puede decir que estos dos laboratorios pueden ser comparados ya que no están reportando su incertidumbre, pero si reportan los siguientes datos 16.4  $\pm 0.2$   $\mu\text{mol/L}$  y 16.6  $\pm 0.2$   $\mu\text{mol/L}$ , entonces ahí sí podemos decir que sus resultados son comparables, ya que se puede afirmar que se están considerando todas las causas posibles de error que puedan afectar al resultado (*Maroto et al, 1997*).

La acreditación de la Organización Internacional de Normalización para los laboratorios médicos, ISO 15189:2012, menciona que “los laboratorios deben determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica, y debería considerar la

incertidumbre de medida cuando interpreta los valores medidos.” (*UNE – EN ISO 15189:2012, 2013*)

Al estimar la incertidumbre de las mediciones se está proporcionando los conocimientos necesarios para saber el nivel de calidad con el que se emiten los resultados y permitir dar mayor sentido al resultado que se emite aumentando así el conocimiento general del método empleado.

Generando así un laboratorio con un sistema de calidad siguiendo las normas y reglas predeterminadas por entidades oficiales, para finalmente lograr acceder a la acreditación ISO 15189, demostrando así que tiene un sistema de gestión de la calidad y que son capaces de generar resultados válidos incrementando una mayor seguridad del paciente.

## CAPITULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 ANTECEDENTES

Hoy en día los laboratorios tienen el propósito fundamental de proporcionar resultados confiables que contribuyan en la prevención, detección precoz, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades que se presentan, esta información proviene de la medición de los analitos; como mencionan Fuentes y Sánchez, “al medir una magnitud los errores aleatorios y sistemáticos pueden actuar conjuntamente produciendo un error de medida y generando una duda- una incertidumbre- sobre el valor verdadero de la magnitud medida.”  
*(Fuentes & Sánchez, 2002)*

Linko, Örnemark y Kessel (2001), en “Evaluación de la incertidumbre de medición en la química clínica de rutina - aplicaciones a la determinación de la concentración de calcio y glucosa en el suero”, estudiaron la incertidumbre de la medición de las concentraciones en suero para el calcio y glucosa. La evaluación siguió un procedimiento de cuatro pasos, que se describe en la Guía para la expresión de la incertidumbre de medida (GUM). Se utilizó el Workbench® GUM software para facilitar los cálculos y visualizar la importancia de cada componente de incertidumbre. Las incertidumbres estándar combinadas ( $u_c$ ) para los valores de medida fueron  $\leq 2\%$ , incluidas las fuentes de incertidumbre pre-analíticas. Este trabajo hace hincapié en que el control de calidad interno puede proporcionar mucha de la información necesaria en la evaluación de la incertidumbre, y que los esquemas de la evaluación externa de la calidad (EQA) son importantes en el control de la incertidumbre evaluada por los laboratorios individuales.

Patriarca, Castelli, Corsetti y Menditto (2004), realizaron la estimación de la incertidumbre en una investigación que llevó por título “Estimación de incertidumbre de la medida a partir de un estudio de validación en un único laboratorio: Aplicación a la determinación de plomo en sangre”, con el objetivo de validar los métodos analíticos para la determinación de las bajas concentraciones de plomo en sangre, y además las nuevas normas ISO requieren que los laboratorios determinen y especifiquen la incertidumbre de sus resultados. Validaron un método para determinar el plomo en la sangre en concentraciones de hasta 150 g / L por espectrofotometría de absorción atómica electrotrémica, de acuerdo con la guía de EURACHEM. Se determinó los límites de detección (3,1 g / L) y cuantificación (9,4 g / L). La repetibilidad y la imprecisión intermedia dentro de la gama de 35 a 150 g / L fueron <5,5% y <6,0%, respectivamente. La incertidumbre expandida (U), varió de 20% a 16% (con un nivel de confianza del 95%) en función de la concentración. En conclusión, de acuerdo a este estudio, una incertidumbre expandida (95%) de 17% debe estar asociado con medidas entre 35 y 150 g / L, que aumenta a 20% entre 9,4 y 35 g / L. Este valor de la incertidumbre es compatible con las especificaciones de calidad para el plomo en sangre adoptada por CLIA '88, que son 4 g / dL o 10%.

Correa, Bollati y Quiroga (2010), realizaron un estudio que tuvo por título “Estimación de incertidumbre de medición en análisis clínicos utilizando distintos modelos experimentales”, con el objetivo de comparar resultados de estimación de incertidumbre obtenidos mediante distintos modelos que utilizan datos pre-existentes en el laboratorio. Estimaron la incertidumbre de medición de calcio total (mmol/L) y HDL-colesterol (mg/dL) séricos. Para ambos analitos utilizaron datos de dos programas de Control de Calidad Externos: ProgBa y Riqas. La metodología que utilizaron fue Nordtest, que estima el componente de incertidumbre del desvío promediando las diferencias de los resultados y los Desvíos Standard (DS) de los laboratorios participantes. Utilizaron también datos de dos Programas

de Comparación Interlaboratorios: Unity (Biorad) para calcio, con valor nominal asignado por consenso y cuya incertidumbre ( $u_{Cref}$ ) se estimó en base al DS y al número de datos; QCS (Roche) para HDL-colesterol, con valor nominal e incertidumbre asignados por el fabricante. En todos los casos utilizaron datos del grupo par.

Para el calcio obtuvieron una  $U = 5,97\%$  y  $U = 5,56\%$  utilizando datos de Riqa y ProgBa respectivamente, en ambos niveles (2,17 y 2,95 mmol/L). Con el Unity obtuvieron  $U = 4,22$  y  $3,87\%$  respectivamente. Para HDL-colesterol obtuvieron  $U = 10,28$  y  $9,56\%$  en ambos niveles (46,4 y 28,6 mg/dL) con datos de Riqa;  $U = 13,95$  y  $14,69\%$  con datos de ProgBa y  $U = 11,33$  y  $10,96$  con datos de QCS.

Rami y Canalias (2011), realizaron un estudio que llevó por título “Estimación de la incertidumbre de medida de un procedimiento de referencia primario para la medición de actividad catalítica”, realizaron una estimación de la incertidumbre de medida del procedimiento de medida de referencia primario de la enzima gamma-glutamilttransferasa (GGT) en un laboratorio de referencia. Las fuentes de incertidumbre analizadas que presentaron una mayor contribución a la incertidumbre de medida fueron (expresadas como variancia): la variación interserial (0,36%), la presencia de interferentes en el reactivo de N-glicilglicina (0,29%), la longitud de onda (0,16%), la exactitud de la absorbancia (0,15%), el pH (0,04%), la linealidad (0,04%), la fracción de volumen de muestra (0,02%), y la correlación entre pH y temperatura (-0,04%). La combinación de todas ellas dio una incertidumbre expandida para los valores de las medidas de GGT de 2,03%, con un factor de cobertura ( $k = 2$ ) correspondiente a un nivel de confianza del 95%.

Frusciante, Infusino y Panteghini (2011), realizaron un estudio que tiene por título “Cálculo de la incertidumbre de medida de la concentración de la actividad catalítica de alanino aminotransferasa (ALT) en suero mediante el procedimiento de referencia IFCC”, El

propósito de este estudio fue estimar la incertidumbre asociada a la medición de la concentración de la actividad catalítica de la enzima ALT por el procedimiento de referencia IFCC. Se identificaron todas las fuentes de incertidumbre y su contribución a la incertidumbre expandida final, se calcularon utilizando datos de la literatura o de experimentos ad hoc. Obteniendo una incertidumbre expandida de 2,36%, comparable a la que ya se había calculado y publicado por otros laboratorios de referencia acreditados. De los resultados obtenidos, se evidenció que la concentración y lote de reactivos y repetibilidad de la medición son los parámetros que más influyen en la incertidumbre de medición de ALT.

Brugnoni et al (2014), realizaron un estudio titulado “La estimación de la incertidumbre en las mediciones del laboratorio clínico”, proponen un enfoque "de arriba a abajo", a través del cálculo de la incertidumbre de la medición de los datos ya existentes del IQC (control de calidad entrante). El enfoque propuesto se comprueba mediante la aplicación de los datos del CQI para las mediciones de glucosa y creatinina en suero recogidas de 19 laboratorios clínicos. La concentración de la glucosa (80 mg / dL en el nivel 1 y 285 mg / dL en el nivel 2), no parecen tener diferencias significativas en la estimación de la incertidumbre. El alcance de los valores de incertidumbre obtenidos con el primer modo (referencia promedio histórico de CQI para el cálculo de sesgo) varió de 2.50% a 4.35% para el nivel 1 y de 2,05% a 4,39% para el Nivel 2. Utilizando el cálculo del sesgo de la media del grupo homogéneo de CQA los valores de incertidumbre tuvieron un aumento y el alcance de la incertidumbre creció 2,84%-5,01% para el nivel 1, y 3,13% - 4,74% para el nivel 2. En cuanto a la creatinina en concentraciones fisiológicas (~ 0,70 mg / dL), los valores de los derivados de la incertidumbre con la media histórica de la CQI en diferentes laboratorios varió de 4,15% a 12%. Para las muestras con una alta concentración (~ 6,00 mg / dl) los valores de la incertidumbre fueron mucho menores (de 2,59% a 7,64%), aunque con grandes variaciones entre los diferentes laboratorios. Incluso en el caso de la creatinina, utilizando el promedio

del grupo homogéneo de CQA implicó un aumento en la estimación de la incertidumbre muy marcado en algunos casos, con valores que oscilaban entre el 5,4% y el 16% para el nivel 1 y por 2,84% a 9,07% para el nivel 2.

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El presente estudio se enfoca en la estimación de la incertidumbre de medida para pruebas que se realizan en el laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). La estimación de la incertidumbre contribuye de manera directa para una correcta interpretación, generando confiabilidad en los resultados emitidos por el laboratorio clínico. Al mismo tiempo, la norma ISO 15189:2012 refiere que si bien no es posible que todos los laboratorios informen la incertidumbre de medida en los resultados (a no ser que se realice una capacitación previa a los clínicos para su correcta interpretación), esta información debe estar disponible y debe ser accesible para cuando sea requerida. También menciona que se debe determinar la incertidumbre sólo en la fase analítica, así mismo se debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición. La obtención de esta información sería fundamental para cumplir con este requisito y si las demás condiciones están controladas pensar en postular a una futura acreditación con la norma ISO 15189 que evalúa la calidad y competencia de los laboratorios clínicos.

### **1.2.1 PREGUNTA GENERAL**

- ¿Cuál es la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016?

### **1.2.2 PREGUNTAS ESPECÍFICAS**

- ¿Cómo calcular la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?
- ¿Cuáles son las especificaciones de desempeño de incertidumbre para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Estimar la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Calcular la incertidumbre de medida según el Modelo de Aproximación empleando información de Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI), para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016.

- Establecer las especificaciones de desempeño de incertidumbre para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## **1.4 JUSTIFICACIÓN**

Los laboratorios deben demostrar que los resultados que emiten son confiables para los fines para los que fueron solicitados, ya que de estos va a depender la toma de decisiones clínicas para un diagnóstico, pronóstico, seguimiento, tratamiento, etc., que puedan aquejar a los pacientes que acuden a ser atendidos.

En los laboratorios clínicos se realiza la evaluación de la confiabilidad de los resultados generalmente bajo un enfoque parcial; es decir, se abocan a trabajar bajo conceptos del manejo adecuado del control de calidad interno y en algunos casos también con una participación en Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC). Sin embargo algunas guías internacionales, como la norma ISO 15189, nos refieren que el índice de garantía de calidad está dado por la estimación de la incertidumbre de medida para cada mensurando; es decir, que mientras más pequeña es la incertidumbre de medida, el resultado informado tendrá más confiabilidad y por lo tanto tendrá una mejor utilidad clínica.

La norma ISO 15189:2012, menciona que los laboratorios deben determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica, y debería considerar la incertidumbre de medida cuando interpreta los valores medidos. Al estimar la incertidumbre de las mediciones en el laboratorio estaríamos preparando al laboratorio para más adelante poder acreditarse, ya que al laboratorio clínico del tercer milenio no le queda otra alternativa

de supervivencia que la de acogerse a un sistema de calidad, ponerlo en práctica ajustándose a reglas o normas para finalmente obtener un reconocimiento o acreditación.

Para estimar la incertidumbre de las mediciones de los resultados es importante considerar la mayor cantidad de fuentes potenciales de variación involucradas; por ejemplo utilizando los valores obtenidos por medición de los materiales de control en condición de precisión intermedia, que incluye cambios de los lotes del reactivo y del calibrador, operadores diferentes y mantenimiento programado del instrumento.

En nuestro país no existen datos reales sobre la cantidad de laboratorios que realicen un adecuado manejo del control de calidad y a su vez evalúen el desempeño periódico de sus procedimientos de medida, mucho menos que estimen la incertidumbre de medida asociada a sus mediciones, desconociendo muchas veces la confiabilidad con que son emitidos diariamente sus resultados.

## **1.5 LIMITACIONES**

1. La falta de información y de trabajos a fin con el tema que se presenta ya que es un tema no muy conocido y no puesto en práctica en especial en nuestro país.

## CAPITULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 BASES TEÓRICAS

#### 2.1.1 INCERTIDUMBRE

##### 2.1.1.1 DEFINICIÓN

Actualmente los laboratorios deben demostrar que los resultados que emiten son confiables, y cada vez es más importante que estos resultados vayan acompañados de su incertidumbre. La norma ISO 15189-2012 expresa que el laboratorio debe estimar la incertidumbre de medida para cada uno de las mediciones que realiza en la fase analítica la cual es utilizada para obtener los resultados (valores cuantitativos) de las muestras de todos los pacientes que atienden. Además recalca que “el laboratorio debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición y revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de medida.” (*UNE – EN ISO 15189:2012, 2013*)

La incertidumbre es definida en la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de medida (GUM) versión 2008 como el parámetro (desviación estándar o semi amplitud de un intervalo de confianza) que se asocia a una medición en el cual pueden estar inmersos valores que pueden estar razonablemente ligados al mensurando. (*Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurement, 2008*).

En tanto, según la definición del *Vocabulario Internacional de términos básicos y generales en metrología (VIM)*, es un parámetro en el cual están dispersos los valores ligados al mensurando que se generan a partir de la información que se utiliza. (*VIM, 2012*) Este

mensurando debe ser analizado correctamente para poder considerar todas las fuentes de incertidumbre.

Esta incertidumbre va a proporcionar estimaciones cuantitativas del nivel de confianza que tiene un laboratorio en la precisión analítica de los resultados de sus pruebas y por lo tanto, va a representar la variabilidad que se espera en un laboratorio si la prueba realiza por duplicado. La incertidumbre de medida se expresa en unidades de desviación estándar (DE), o bien como coeficiente de variación (CV). (*Moses & Crawford, 2009*)

Cuando la incertidumbre se expresa como una desviación estándar, se denomina incertidumbre típica y se simboliza como  $u$ . La incertidumbre de medida que se divide por el resultado de la medición, se denomina incertidumbre típica relativa que se simboliza como  $u_{rel}$  y se expresa como un coeficiente de variación. La denominada incertidumbre típica combinada  $u_c$  es la incertidumbre total del resultado de la medición, esta es definida como la raíz cuadrada del componente asociado a la precisión elevado al cuadrado más el cuadrado del componente asociado a la estimación del sesgo, independientemente de la forma en que se hayan evaluado, usando la ley de propagación de la incertidumbre. (*Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurement, 2008*)

La incertidumbre está muy relacionada al concepto de duda, como su mismo nombre lo indica, pero esto no quiere decir que va a implicar duda sobre la validez del resultado, sino que, al tener conocimiento sobre la incertidumbre se va a aumentar la confianza en la validez de las mediciones que se realizan en el laboratorio. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

## **2.1.2 RELACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE CON OTROS PARÁMETROS METROLÓGICOS**

### **2.1.2.1 ERROR E INCERTIDUMBRE**

El error se define como la diferencia que hay entre el valor referente y el valor de una magnitud. (VIM, 2012). La incertidumbre de medida está muy ligada al error ya que para estimarla se consideran todas las posibles fuentes de error que intervienen en el procedimiento analítico, tales como la definición incompleta del mensurando, la toma de muestra, las condiciones ambientales, diferentes usuarios, valores referenciales, entre otros. Es por eso que la incertidumbre de medida de un resultado no debería interpretarse como un error, ni como un error tras la corrección. (Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)

Como se tiene por conocimiento el error posee dos componentes, el componente aleatorio y el componente sistemático. El error aleatorio es el también llamado error accidental, el cual es imposible de controlar durante el proceso de medición. Si bien se sabe, este error no puede ser corregido, pero se puede corregir enfocándose más en dicho error, es decir aumentando las observaciones. En contraposición, el error sistemático se define como aquel que se produce del mismo modo en todas las mediciones, y son debidos a los efectos de los equipos del laboratorio o al método de trabajo empleado. Estos errores se aplican solo al resultado de una prueba. (Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)

La diferencia entre error e incertidumbre, como señala Bagnarelli, es que “el error es un valor desconocido que podría ser corregido si fuera conocido; mientras que la incertidumbre de medida se define como un intervalo de valores dentro del cual se asume que está el valor de interés que no puede ser corregido y tiene un solo componente que es originado por varias fuentes, siendo el mismo para todos los resultados de acuerdo al procedimiento de medición que se utiliza.” (Bagnarelli, 2008)

### **2.1.2.2 EXACTITUD, TRAZABILIDAD E INCERTIDUMBRE**

La exactitud se define como la cercanía que existe entre el valor real del mensurando y el valor medido. (VIM, 2012). Este término implica una combinación de errores aleatorios (EA) y errores sistemáticos (ES) o sesgo. Por lo tanto, la exactitud está muy ligada a la incertidumbre, ya que los errores aleatorios vienen a ser parte importante de la incertidumbre y los errores sistemáticos que son corregidos generan también una incertidumbre que debe ser contada dentro de la incertidumbre global, teniendo así una medición más su incertidumbre. (Gella, 2012)

Por otro lado, se tiene el concepto de trazabilidad, el cual según el VIM se define como la propiedad del resultado de un estándar o muestra con un valor conocido que sirve como referencia específica mediante una cadena ininterrumpida de calibraciones, las cuales están son fuentes importantes de incertidumbre. (VIM, 2012)

Como señalan Riu y colaboradores, “la trazabilidad no puede no puede establecerse si no se conoce la incertidumbre asociada a cada uno de los pasos de la cadena ininterrumpida de comparaciones” (Riu et al, 2000).

Así mismo, Maroto y colaboradores mencionan que “no tiene mucho sentido calcular la incertidumbre sin verificar previamente la trazabilidad del método analítico, ya que si no se ha verificado la trazabilidad no se puede asegurar que este haya sido corregido, y por ende, es imposible asegurar que el intervalo de valores Resultado  $\pm$  Incertidumbre contenga el valor que se considera como verdadero”. (Maroto et al., 1997)

### **2.1.2.3 PRECISIÓN, REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD, E INCERTIDUMBRE**

El VIM define a la precisión como la cercanía que existe entre los valores medidos los cuales se realizan en mediciones repetidas de una misma muestra o similares a esta, siguiendo un protocolo especificado. (*VIM, 2012*)

La precisión suele expresarse como desviación típica o varianza y va a depender de la distribución del resultado. La precisión cuenta con dos medidas extremas, la reproducibilidad y la repetibilidad.

Los organismos internacionales de normalización aconsejan que para evaluar las características metrológicas de los distintos sistemas de medición se usen los conceptos metrológicos como son el de repetibilidad y reproducibilidad. (*González, 2002*)

La repetibilidad o precisión bajo condiciones de repetibilidad son condiciones bajo las que se obtienen resultados independientes, con el mismo método, sobre muestras iguales, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, y utilizando los mismos equipos durante un periodo de tiempo corto. (*NMX-CH-5725-1-IMNC, 2006*) La repetibilidad se expresa cuantitativamente mediante la desviación típica o el coeficiente de variación que en este caso se denominan desviación típica de repetibilidad y coeficiente de variación de repetibilidad. (*ISO 5725-1,2, 1991*)

La reproducibilidad o precisión bajo condiciones de reproducibilidad son condiciones bajo las cuales los resultados analíticos (valor de un mensurando obtenido tras la realización de un método de ensayo específico) se obtienen con el mismo método, sobre muestras iguales, en laboratorios diferentes, con metodologías distintas utilizando equipos distintos. (*NMX-CH-5725-1-IMNC, 2006*) La reproducibilidad se expresa cuantitativamente mediante la desviación típica o el coeficiente de variación que en este caso se denominan desviación

típica de reproducibilidad y coeficiente de variación de reproducibilidad. (ISO 5725-1,2, 1994)

La incertidumbre no solo incluye esta diversidad de datos, sino que también tiene que incluir el error asociado a la estimación de los errores sistemáticos. Es decir, que “la incertidumbre debe incluir un término asociado a la precisión intermedia, ya que da una idea de la variación que pueden tener los resultados que emite el laboratorio.” (Riu et al, 2000)

Se puede afirmar que la precisión intermedia viene a ser un componente importante de la incertidumbre de medida, ya que esta siempre debe de considerar tajantemente todas las fuentes de variabilidad que van a afectar a los resultados emitidos. Sin embargo, la incertidumbre siempre va a ser mayor que la variabilidad de los resultados debido a la precisión intermedia. (Maroto, 2002)

### **2.1.3 ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA**

La incertidumbre de un resultado suele estar compuesto por varios componentes, en consecuencia, la determinación de la incertidumbre de medida es un procedimiento complejo, que comprende de cuatro puntos importantes.

1. Especificación del mensurando: Se debe definir y explicar claramente la magnitud que se va a medir. En el laboratorio clínico la magnitud que se va a medir suele ser generalmente la concentración de un componente en una muestra biológica. (González, 2002)

2. Identificación de las fuentes de incertidumbre: Se debe identificar las posibles fuentes de incertidumbre. En los laboratorios de bioquímica es frecuente considerar dentro de la identificación de las fuentes a la precisión y el sesgo medido pertenecientes a los materiales de referencia utilizados. (Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)

3. Cuantificación de la incertidumbre: En este paso, se estiman los componentes de la incertidumbre asociada a cada fuente de incertidumbre identificada. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

4. Cálculo de la incertidumbre combinada: A partir de la información obtenida en el paso 3 se calcula la incertidumbre combinada, esta información puede estar asociada con fuentes individuales o la combinación de varias fuentes. Estas contribuciones se van a expresar como desviaciones estándar y se van a combinar según las reglas convenientes y mediante la utilización de un factor de cobertura apropiado obteniéndose así la incertidumbre combinada expandida. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

#### **2.1.3.1 ESPECIFICACIÓN DEL MENSURANDO**

En este paso se especifican la cantidad a medir (analito) y el procedimiento utilizado para la determinación de su valor, los cuales requieren de una definición clara y sin ambigüedades. La información necesaria para la correcta especificación o definición del mensurando se puede encontrar en el PNT (procedimiento normalizado de trabajo) o también se puede definir el mensurando solo especificando la descripción del método utilizado. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

Para analitos del laboratorio clínico, para especificar el mensurando se puede utilizar como guía las recomendaciones que dan la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), donde se mencionan la correcta definición de un analito, el cual se define primero colocando el sistema de estudio, luego el componente de este sistema y por último el tipo de ensayo. Por ejemplo:

## S-Glucosa-colorimétrico

Donde:

S: Suero

*(Magdal et al, 2012)*

### **2.1.3.2 IDENTIFICACIÓN DE LAS FUENTES DE INCERTIDUMBRE**

En este paso se identifican todas las posibles fuentes de incertidumbre, algunos ejemplos de estas son por ejemplo, la definición incompleta del mensurando, la toma de muestra, el transporte y almacenamiento de las muestras, las interferencias, condiciones ambientales, analizadores, calibraciones, personal a cargo de la medición, materiales volumétricos o de medición, reactivos, entre otros. Estas fuentes se pueden dividir en tres grupos, las pre-analíticas, analíticas y post-analíticas.

Las fuentes de incertidumbre pre-analíticas son: la toma de muestra, las condiciones de almacenamiento de las muestras, el transporte, el estado del paciente; las cuales no se pueden estimar en desviaciones estándar por lo que se deben ser minimizadas mediante una normalización de los procesos, siempre y cuando estas sean conocidas. Lo mismo ocurre con las fuentes de incertidumbre la fase post-analítica, como pueden ser los errores de tipeo y entrega de resultados; los cuales parece poco práctico incluirlos en la incertidumbre de medición. Por lo cual deben de ser eliminadas o tratar de reducirlas lo más posible. *(Gella, 2012)*

Lo que nos quedaría para poder estimar la incertidumbre reduciéndola a las fuentes de incertidumbre de la fase analítica.

La primera fuente de incertidumbre importante es la definición clara y correcta del mensurando en el cual se tiene que definir aspectos muy importantes como el analito, en qué

sistema se encuentra incluido, qué tipo de magnitud y qué unidad se está midiendo y por último y no menos importante, algunas veces es necesario especificar también el procedimiento de medida. *(Gella, 2012)*

La segunda fuente importante de incertidumbre es la imprecisión interdiaria (CVid) que contiene casi todas las fuentes de incertidumbre. Las fuentes de variabilidad que están incluidas en la CVid son por ejemplo, los distintos lotes de reactivos, algunos errores en los volúmenes, las calibraciones, diferentes operadores, cambios de analizadores, entre otros. *(Gella, 2012)*

El CVid tiene que ser estimado cubriendo un periodo suficientemente largo de tiempo para poder recoger todas las distintas fuentes de incertidumbre que pueda haber. *(Gella, 2012)*

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) recomienda que el cálculo del CVid sea de un mínimo de 6 meses, también se recomienda que estén incluidas todas las calibraciones realizadas durante ese periodo de tiempo.

Y la tercera fuente importante es la incertidumbre del valor de los calibradores, ya que es necesario que el laboratorio conozca la incertidumbre y la trazabilidad de los materiales de calibración, esto debe ser proporcionado por los fabricantes de dichos productos. Esta incertidumbre no debería variar mucho de lote a lote. *(Gella, 2012)*

### **2.1.3.3 CUANTIFICACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE**

Una vez identificadas las fuentes de incertidumbre lo que sigue es cuantificar la incertidumbre asociada a las fuentes anteriormente mencionadas, es decir, se debe hacer una correcta evaluación de la incertidumbre que se asocia a cada fuente por separado, para así luego poderlas combinar satisfactoriamente.

Es posible también estimar la incertidumbre de medida solo utilizando los datos de control de calidad, los datos de la validación, entre otros. Esto hace que realizar la estimación de la incertidumbre sea menos tedioso, y al utilizar datos reales experimentales; por lo tanto se estarían realizando estimaciones de incertidumbre fiables. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

La GUM ha establecido dos formas para evaluar la incertidumbre de medición de acuerdo con la manera en que es estimado su valor numérico. Estas formas son:

- Evaluación de tipo A: Es la mejor estimación disponible de una magnitud que varía al azar, es decir, una variable tipo aleatoria. Se obtiene a partir de una serie de mediciones repetidas.

Algunos tipos de evaluación son en condiciones de repetibilidad, es decir, ensayos de corto tiempo sin variar ningún factor; de reproducibilidad que son ensayos de largo tiempo y variando múltiples factores; y de precisión intermedia que se ubican entre los dos anteriores. (*Bagnarelli, 2008*)

- Evaluación tipo B: Se establecen basada en la información disponible acerca de toda la variabilidad posible. En las fuentes de variación están comprendidos los resultados de mediciones pasadas, conocimientos generales sobre el comportamiento y las propiedades de los materiales e instrumentos utilizados, las especificaciones del fabricante, datos suministrados de las calibraciones y las incertidumbres asignadas a valores de referencia procedentes de los manuales y libros. (*Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurement, 2008*)

González menciona que ambas evaluaciones están basadas en distribuciones de probabilidad y los componentes de incertidumbres resultantes de cada tipo están cuantificados mediante una desviación típica o varianza. (*González, 2002*)

### 2.1.3.4 CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE COMBINADA

En este paso, las contribuciones estimadas en los pasos anteriores se combinan con la incertidumbre estándar del resultado.

#### 2.1.3.4.1 INCERTIDUMBRE ESTÁNDAR

Antes de combinarlas, todas las fuentes de variación deben estar expresadas como incertidumbres estándar. Muchas veces cuando se evalúa el componente de la incertidumbre como una dispersión de medidas en replicado, este puede expresarse con facilidad como una desviación estándar; mientras que se expresa como una desviación estándar a la incertidumbre que proviene de la estimación de resultados y datos previos. (*Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012*)

#### 2.1.3.4.2 INCERTIDUMBRE COMBINADA

Después de haber estimado individualmente cada uno de los componentes de la incertidumbre y de expresarlos como incertidumbres estándar, el siguiente paso a realizar es calcular la incertidumbre estándar combinada, para ello existen algunas fórmulas, que son las de propagación del error aleatorio. Las más sencillas se presentan a continuación:

$$u_c = \sqrt{s_z^2} = \sqrt{s_p^2 + s_q^2 + \dots} \quad (\text{Ec 1})$$

$$u_c = \sqrt{CV_z^2} = \sqrt{CV_p^2 + CV_q^2 + \dots} \quad (\text{Ec 2})$$

En la primera ecuación se utilizan los valores absolutos de las desviaciones estándar y en la segunda; los valores relativos porcentuales (CV).

Para muchos de los analitos que se miden en el laboratorio, la incertidumbre combinada puede calcularse utilizando la siguiente ecuación:

$$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + b^2} \quad (\text{Ec 3})$$

Donde:

$u_c$  = Incertidumbre combinada

$s_{RW}$  = Componente asociado a la precisión

$b$  = Componente asociado a la estimación del sesgo

(Magnusson et al, 2012)

Esta aproximación al cálculo de la incertidumbre combinada contempla tres factores importantes como son la precisión, la incertidumbre asociada al sesgo y el sesgo; los cuales vienen a ser fuentes importantes de incertidumbre.

Se recomienda expresar la incertidumbre para un nivel de confianza del 95%, lo cual es llamado *incertidumbre expandida*, que resulta ser la magnitud que se define como el intervalo que se encuentra alrededor del resultado que se espera que tenga una gran cantidad de valores distribuidos que pueden ser atribuidos al analito en cuestión. (Centro Español de Metrología, 2011)

Como se menciona en la Guía de la EURACHEM, se debe de tener en consideración muchos aspectos cuando se tiene que escoger el valor para el factor de cobertura  $k$ , como el nivel de confianza adecuado; cualquier conocimiento sobre el número usado para estimar efectos aleatorios y cualquier conocimiento que se tenga sobre las distribuciones implícitas. Cuando se trabaja en el ámbito de la salud, para cumplir los requerimientos, se calcula que el nivel de confianza sea lo suficiente mente alto, como por ejemplo del 99% o 95%, normalmente es del 95%. En la mayoría de los casos se recomienda que  $k$  sea 2, pero la elección de este valor depende del número de grados de libertad. (Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)

La incertidumbre expandida puede ser calculada mediante la siguiente ecuación:

$$U = k * u_c$$

$$U = 2 * \sqrt{s_{RW}^2 + b^2} \quad (\text{Ec 4})$$

Donde:

U = Incertidumbre expandida

k = Factor de cobertura (*k=2 para el 95%*)

u<sub>c</sub> = Incertidumbre combinada

(Magnusson et al, 2012)

#### **2.1.4 ESTRATEGIAS PROPUESTAS PARA CALCULAR LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA**

El cálculo de la incertidumbre no es fácil de realizar ya que hay mucha dificultad en identificar todas las fuentes de incertidumbre que se presentan en un procedimiento de medida y por lo tanto también hay dificultad en cuantificarlas, esto ha llevado a que se propongan varias estrategias para calcular la incertidumbre de los resultados analíticos.

##### **2.1.4.1 ESTRATEGIA PROPUESTA POR LA ISO (APROXIMACIÓN “*BOTTOM-UP*”)**

La Guía para la expresión de la incertidumbre en las mediciones (GUM, en sus siglas en inglés) que fue publicada por la Organización Internacional para la Estandarización (ISO, por sus siglas en inglés), estableció normas generales para la estimación de la incertidumbre de medida, pero esta solo se aplicó inicialmente para medidas físicas. Esta guía fue interpretada por EURACHEM en el año 1995 con un enfoque aplicado a la química analítica, y desde

entonces se ha convertido en un documento de referencia para los distintos laboratorios. (Ahumada et al, 2012)

Como menciona Maroto, el método de aproximación “Bottom-up” “se basa en identificar, cuantificar y combinar todas las fuentes de incertidumbre del proceso analítico”. Es un método que desglosa componente por componente y los combina, para finalmente llegar a obtener la incertidumbre global. (Maroto, 2002) La figura 1 muestra las etapas propuestas por la ISO para calcular la incertidumbre de medida.

Este método tiene como ventaja la identificación todas las etapas del proceso, pero su mayor desventaja está en lidiar con cálculos tediosos y además subestima los errores aleatorios y sistemáticos de los métodos. (Ahumada et al., 2012). Otra de las desventajas de este método es que al implicar cálculos tediosos es difícil de seguir, también es muy poco publicado para el laboratorio clínico, por lo tanto es un modelo no adaptado para estos.

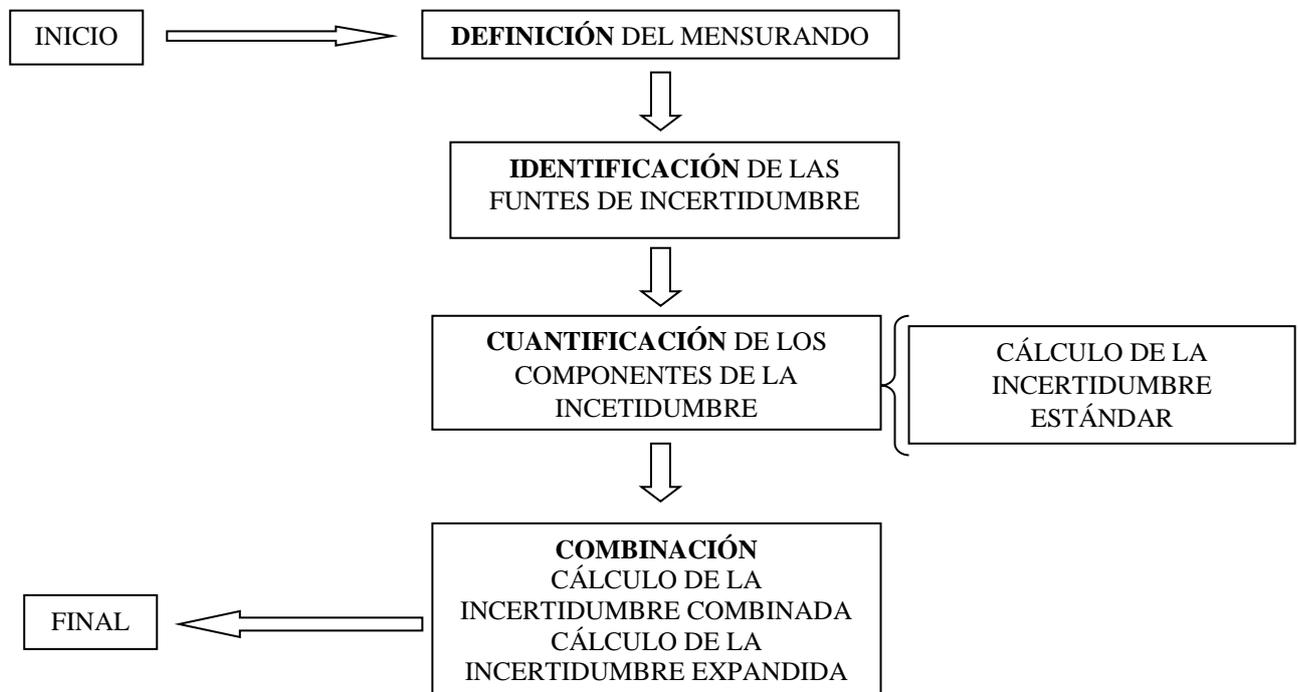


Fig 1. Etapas a seguir para estimar la incertidumbre de medida.

(Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurement. 2008).

#### **2.1.4.2 ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA SIGUIENDO LAS CONSIDERACIONES DE LA POLITICA DE INCERTIDUMBRE DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE ACREDITACIÓN (EMA)**

La política de incertidumbre de la EMA en el punto 6.3.4.2 establece:

La incertidumbre de medida, del laboratorio clínico, solo se deberá ser estimada de acuerdo a cualquiera de los siguientes casos:

- a) Cuando se evalúa el método de medición dentro del laboratorio.
- b) Cuando existan datos que provengan del control de calidad interno.
- c) Cuando se tengan datos de las pruebas interlaboratorio que sirven para la definición de los parámetros de desempeño del método de acuerdo a la NMX-5725-3-IMNC.

Cuando sea complicado estimar la incertidumbre componente por componente, el laboratorio tiene el deber de identificar cada uno de los componentes de la incertidumbre y realizar una estimación que permita interpretar con claridad los resultados. La estimación se debe realizar de acuerdo a cualquiera de los tres casos anteriormente mencionados. (*ema,2017*)

Una estimación realizada siguiendo estrictamente todos los pasos y reglas mencionadas por las guías anteriormente descritas, se debe basar en conocer perfectamente los parámetros de desempeño del método de medición. El laboratorio deberá proceder de la siguiente manera, depende del caso que se presente. (*ema,2017*)

##### **A. Cuando se evalúa el método de medición dentro del laboratorio.**

Se deberán considerar la incertidumbre que provienen de los materiales de referencia certificado como de los calibradores y también considerar la incertidumbre de medida proveniente de los datos de las pruebas de precisión, repetibilidad y los datos del control de calidad interno (diarios). (*Barlandas et al., 2008*)

Fuentes de incertidumbres:

-Fuente aleatoria: DE o CV% del Control de Calidad Interno o CCI (intradía e interdía).

-Fuente sistemática: Incertidumbre del calibrador empleado

La información de las fuentes aleatorias se puede obtener de los estudios de verificación de métodos; es decir, los datos obtenidos de DE o CV% de repetibilidad (intradía) y precisión intermedia (interdía). La información de fuentes sistemáticas se obtiene de las cartas de trazabilidad del calibrador, es decir, de la incertidumbre declarada por el fabricante para ese calibrador.

Es importante recordar que las cartas de trazabilidad generalmente vienen con la incertidumbre expresada en unidades de concentración y/o actividad enzimática (U/L), expresada al 95 % de confianza, para ello se emplea un factor de cobertura de  $K=2$  (incertidumbre expandida).

Se debe estandarizar las unidades de trabajo para las 2 fuentes de incertidumbre; es decir, tanto la fuente aleatoria como sistemática deben manejar las mismas unidades para poder sumarlas. Para mayor comodidad se recomienda trabajar en unidades de porcentaje (%).

La incertidumbre se estimará por medio de un análisis de varianza a través de la variabilidad combinada total,  $S_{tot}$ .

La variabilidad total se expresa como:

$$S_{tot} = \sqrt{\frac{S_r^2}{n} + S_R^2} \quad (\text{Ec.5})$$

Donde:

$s_r$  = desviación estándar o precisión en condiciones de repetibilidad (CV% de 20 réplicas (intradía) )

$s_R$  = desviación estándar en condiciones de reproducibilidad (CV% del CCI de 20 datos (interdía) )

$s_{tot}$  = variabilidad combinada total (Fuentes aleatorias)

$n$  = número de resultados repetidos que se promedian dentro de una sola medición completa

(*ema, 2017*)

Luego, se estimará la incertidumbre combinada de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$u_c = \sqrt{s_{tot}^2 + u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + \dots + u_n^2} \quad (\text{Ec.6})$$

Donde:

$u_c$  = Incertidumbre combinada

$u_1$  = Incertidumbre de otras fuentes (Fuentes sistemáticas)

Y como último paso, se calculará la incertidumbre expandida mediante la siguiente ecuación:

$$U = k * u_c \quad (\text{Ec.4})$$

Donde:

$U$  = Incertidumbre expandida

$k$  = Factor de cobertura ( $k=2$  al 95% de confianza)

(*ema, 2017*)

### **B. Cuando existan datos que provengan del control de calidad interno**

Si se cuenta con los datos completos de todas las mediciones analíticas del control de calidad interno se debe realizar lo mismo que en el caso A. Cuando no se cuenta con la información completa del material de calibración (concentración del calibrador e incertidumbre), solo se debe considerar la incertidumbre de medida.

(*Barlandas et al., 2008*)

### **C. Cuando se tengan datos de las pruebas interlaboratorio que sirven para la definición de los parámetros de desempeño del método de acuerdo a la NMX-5725-3-IMNC.**

En los programas de comparación interlaboratorio, tanto los errores aleatorios como sistemáticos que tienen los laboratorios participantes, estos errores se vuelven errores aleatorios, solo si todos los laboratorio participaron con las mismas muestras y el mismo método analítico. Siendo así, es factible utilizar la desviación estándar de reproducibilidad como incertidumbre estándar combinada. (*ema, 2017*)

Si bien para estimar la incertidumbre de medida siguiendo la guía de la EMA se tiene que considerar todo lo propuesto en los pasos anteriores, la EMA propone que todos los laboratorios deben evaluar todas las fuentes de variación que se involucran en los resultados que se emiten. Si bien se sabe la estimación de la incertidumbre para los médicos no cuenta con valor para que sea pedido estrictamente por estos, pero si puede contribuir al bienestar del paciente si se basa en aspectos clínicos específicos. Por lo tanto, esta información siempre tiene que estar al alcance del cliente. (*ema, 2017*)

### **2.1.4.3 MODELO DE APROXIMACIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE SIGUIENDO LOS CONCEPTOS DE LAS GUÍAS EURACHEM Y EUROLAB (TECHNICAL REPORT N° 537)**

Estos distintos modelos de aproximación tienen sus fundamentos en la Guía de expresión para la incertidumbre de medidas (GUM, en sus siglas en inglés).

Uno de los métodos directos para estimar la incertidumbre de medida es aplicando los procedimientos de medida correspondientes al material de referencia apropiado (normas, materiales de medida, materiales de referencia) y comparar los resultados obtenidos dentro de las condiciones de reproducibilidad del laboratorio con los valores de referencia conocidos.

La incertidumbre de medida se determina de acuerdo con el principio básico de Veracidad más Precisión es igual a Exactitud, a partir de los valores característicos de la veracidad (estimaciones del sesgo) y los valores característicos de la precisión (estimaciones del componente aleatorio). (EUROLAB, 2006)

Es necesario que los laboratorios cumplan con los criterios de calidad establecidos en los procedimientos estándar, que las mediciones de las muestras del control de calidad indiquen que se está trabajando correctamente y que los criterios de calidad sean cumplidos.

Los distintos modelos de aproximación difieren en la fuente de datos pero no en el manejo de los mismos, en estos modelos no se consideran variables pre y post analíticas.

Para seguir estos modelos se tiene que tener en cuenta:

- Precisión
- Incertidumbre asociada al Sesgo
- Sesgo

Todos los modelos de aproximación toman en cuenta un componente asociado al sesgo (b) y un componente asociado al error aleatorio (Srw). (EUROLAB, 2006)

#### 2.1.4.3.1 ANÁLISIS DE DATOS CON LOS MODELOS DE APROXIMACIÓN

Para estimar la incertidumbre de medida con los modelos de aproximación, existen dos ecuaciones comunes. Estos modelos difieren en la estimación del sesgo (b). Las ecuaciones se presentan a continuación.

$$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + b^2} \quad (\text{Ec 3})$$

$$U = k * u_c \quad (\text{Ec 4})$$

Donde:

$u_c$  = Incertidumbre Combinada

Srw = Componente asociado al error aleatorio

b = Componente asociado al error sistemático

U = Incertidumbre Expandida

k = Factor de Cobertura

(Magnusson et al, 2012)

El componente asociado al error aleatorio (Srw) se halla empleando datos acumulados del Control de Calidad Interno (CCI) de un periodo prolongado de tiempo de aproximadamente 6

meses, para poder incluir todas las fuentes de variación “S<sub>rw</sub> o CV<sub>rw</sub>: Precisión Intermedia o intralaboratorio”. (White & Farrance, 2004)

El componente asociado al error sistemático (b) en cambio, depende del modelo de estimación del sesgo.

- Incertidumbre asociada a la estimación del sesgo (u<sub>sesgo</sub>).
- Incorporar el sesgo (existen varios modelos diferentes).

Para calcular el componente asociado al error sistemático (b) se utiliza la siguiente fórmula:

$$b = \sqrt{\text{Sesgo}^2 + u_{\text{sesgo}}^2} \quad (\text{Ec } 7)$$

Donde:

b = Componente asociado al error sistemático

u<sub>sesgo</sub> = Incertidumbre asociada a la estimación del sesgo

(EUROLAB, 2006)

Se pueden trabajar con dos modelos de aproximación:

- Empleando datos del control interno de calidad (CCI) y control externo (PEEC)
- Empleando datos del control interno de calidad (CCI) y esquemas interlaboratorio.

#### **2.1.4.3.1.1 ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE EMPLEANDO DATOS DEL CONTROL INTERNO DE CALIDAD Y CONTROL EXTERNO (PEEC)**

El método preferido para estimar la incertidumbre de medida en los laboratorios y el más sencillo, es utilizando tanto los controles internos de la calidad como los controles externos.

Para métodos y procedimientos estables y bien establecidos, la imprecisión es equivalente a

la *incertidumbre estándar de la medición*, suponiendo un sesgo insignificante o nulo. (Moses & Crawford, 2009)

Se recomienda emplear datos acumulados de un mínimo de seis meses para así incluir todas las fuentes de variación posible, debidas ya sea al procesamiento de varios analistas, reactivos de diferentes marcas y lotes de calibradores. Para métodos nuevos, se requiere un mínimo de 30 determinaciones repetidas del material de control o referencia apropiado para calcular una desviación estándar intermedia (DE). Si el sesgo es significativo o conocido, tiene calcularse la incertidumbre estándar combinada. (White & Farrance, 2004)

Para que un laboratorio utilice los datos procedentes de la Evaluación Externa de la Calidad / Programas de ensayo de aptitud (EQA/PT) para la estimación de la incertidumbre del procedimiento de medida, debe cumplir con las siguientes condiciones:

- Muestras representativas (tipo de material y rango de valores).
- La incertidumbre asociada al valor asignado sea aceptable.
- Mínimo de seis encuestas al año.
- Cantidad suficiente de laboratorios para la estimación del valor asignado cuando se recurre al consenso de los participantes.

(EUROLAB, 2006)

La participación de los programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) y los controles internos (CCI), sirven porque van a proporcionar una información adicional, y ayuda a evaluar la incertidumbre. (Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)

Para estimar la incertidumbre de los procedimientos de medida utilizando los datos de PEEC y control interno de calidad (CCI), se siguen los siguientes pasos.

1. Definición del mensurando.
2. Estimar el componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S) a partir de los datos acumulados del control de calidad interno, como mínimo 6 meses (CV% acumulado o CVPP).

$$CVPP = \frac{\sum(CVxn)}{n} \quad (\text{Ec } 8)$$

Donde:

CVPP: Coeficiente de variación Promedio Ponderado

n: Total de veces que se corrió el control

3. Estimar el sesgo del procedimiento de medida a partir de un conjunto de encuestas de evaluación externa de la calidad. Lo ideal es tener 1 año de encuestas, pero se pueden emplear como mínimo un periodo de 6 meses de encuestas.

Para la estimación del sesgo% (RMS) se trabaja con la media cuadrática empleando la siguiente fórmula:

$$RMS = \sqrt{\frac{X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_N^2}{N}} \quad (\text{Ec } 9)$$

Sesgo = RMS (error %)

Donde:

X1, X2, X3,...: Son los errores % de cada encuesta.

N: Total de encuestas participantes.

*(Magnusson et al, 2012)*

4. Estimar la incertidumbre asociada a la estimación de los valores asignados (para la totalidad de las encuestas evaluadas). Se utiliza la siguiente fórmula:

$$u_{sesgo} = \frac{Media_{CVg}}{\sqrt{Media_{Ng}}} \quad (\text{Ec } 10)$$

Donde:

*Media CVg*: Media de los CV del grupo de comparación obtenidos en las de encuestas evaluadas.

*Media Ng*: Media de los Ng (cantidad de laboratorios participantes del grupo par) obtenidos en las encuestas evaluadas.

*(EUROLAB, 2006)*

5. Estimar el componente de incertidumbre (b) asociado al error sistemático. (Ec 7)
6. Estimar la incertidumbre combinada (uc) del procedimiento de medida evaluado. (Ec 3)
7. Estimar la incertidumbre expandida del procedimiento de medida evaluado. (Ec 4)

*(Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)*

#### **2.1.4.3.1.2 ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE EMPLEANDO DATOS DEL CONTROL INTERNO DE CALIDAD Y ESQUEMAS INTERLABORATORIO**

Con el fin de tener una imagen razonablemente clara del sesgo de los resultados de la comparación entre laboratorios, un laboratorio debe participar en estos programas al menos 6 veces en un intervalo de tiempo razonable. Los sesgos que se obtienen pueden ser positivos y negativos. Incluso si los resultados parecen dar sesgos positivos en ciertas ocasiones y negativos en otros, todos los valores de sesgo pueden usarse para estimar el componente de

incertidumbre, RMSbias. La estimación del sesgo de las comparaciones entre laboratorios tiene más incertidumbre, y por lo tanto suele ser un poco mayor. (Magnusson et al, 2012)

Para estimar la incertidumbre de los procedimientos de medida utilizando los datos de esquemas interlaboratorio y control interno de calidad, se siguen los siguientes pasos.

1. Definición del mensurando.
2. Estimar el componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S) a partir de los datos acumulados del control de calidad interno, como mínimo 6 meses (CV% acumulado).
3. Estimar el sesgo del procedimiento de medida según la (Ec 7).
4. Estimación del sesgo, según la siguiente fórmula:

$$Sesgo = \frac{Media\ Mensual\ del\ lab. - Media\ acumulada\ del\ grupo\ par}{Media\ acumulada\ del\ grupo\ par} \times 100 \quad (Ec\ 11)$$

5. Estimación de la incertidumbre asociada al sesgo (usesgo), según la siguiente fórmula:

$$u_{sesgo} = \frac{CV_{lab}}{\sqrt{N_{lab}}} + \frac{CV_{comp}}{\sqrt{N_{comp}}} \quad (Ec\ 12)$$

Donde:

CV<sub>lab</sub>: CV% del laboratorio

CV<sub>comp</sub>: CV% grupo de comparación

N<sub>lab</sub>: Número de datos del laboratorio

N<sub>comp</sub>: Número de laboratorios participantes

*(EUROLAB, 2006)*

6. Estimar el componente de incertidumbre (b) asociado al error sistemático. (Ec 7)
7. Estimar la incertidumbre combinada (uc) del procedimiento de medida evaluado. (Ec 3)
8. Estimar la incertidumbre expandida del procedimiento de medida evaluado. (Ec 4)

*(Guía CG 4 EURACHEM/CITAC, 2012)*

### **2.1.5 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

La incertidumbre de medida debe cumplir con los llamados requisitos de calidad o especificaciones de desempeño de calidad analítica para incertidumbre.

Es por ello que la norma ISO 15189:2012 declara dentro de su apartado 5.5.1.4 Incertidumbre de las mediciones de los valores cuantitativos medidos menciona que el laboratorio debe estimar la incertidumbre de medida para cada uno de las mediciones que realiza en la fase analítica la cual es utilizada para obtener los resultados (valores cuantitativos) de las muestras de todos los pacientes que atienden. Además el laboratorio tiene que fijar los requisitos de calidad o especificaciones de desempeño para la incertidumbre de medida de cada medición y estar en constante revisión las estimaciones de incertidumbre que hayan realizado. *(UNE – EN ISO 15189:2012, 2013)*

#### **2.1.5.1 METAS PARA INCERTIDUMBRE**

Las metas de incertidumbre se derivan del intervalo de cumplimiento definido por un límite mínimo y máximo definido para un mensurando, que se puede encontrar por encima o por

debajo de un límite único. Esta meta es un requisito adicional porque tiene la ventaja de resumir en un solo parámetro los requisitos de todas las fuentes de incertidumbre. Pueden usarse los resultados de los estudios de colaboración u otras comparaciones entre laboratorios para definir la meta de incertidumbre. (*Eurachem/CITAC, 2015*)

### **2.1.5.2 INCERTIDUMBRE EXPANDIDA OBJETIVO**

La incertidumbre expandida objetivo puede determinarse siguiendo un proceso que implica determinar el rango de concentración requerido del mensurando; desarrollar una regla de decisión adecuada, determinar el nivel aceptable de riesgos de decisiones incorrectas, utilizando la probabilidad de tomar una decisión incorrecta basada en la regla de decisión; y evaluando el impacto del sesgo. (*Weitzel & Johnson, 2012*)

### **2.1.5.3 CRITERIO DE EVALUACIÓN DE COMPETENCIA**

#### **2.1.5.3.1 PRUEBAS DE COMPETENCIA**

En la mayoría de los campos analíticos, el rendimiento en las pruebas de competencia se evalúa calculando los z-scores,  $z$ , estimados a partir de la relación entre el error de medición y una desviación estándar asignada:

$$z = \frac{x_i - X_{Ref}}{\sigma} \quad (\text{Ec } 13)$$

donde  $x_i$  es el valor informado por el laboratorio,  $X_{Ref}$  es el valor de referencia y  $\sigma$  es la desviación estándar definida para esta evaluación. Se puede usar para definir la meta de incertidumbre estándar ( $u_c^{tg} = \sigma$ ), cuando  $\sigma$  es establecido por el proveedor de la prueba de aptitud para examinar si los métodos que se estudian son adecuados para su uso previsto. (*Eurachem/CITAC, 2015*)

### **2.1.5.3.2 REPRODUCIBILIDAD DE LA MEDICIÓN ( $S_R$ )**

La reproducibilidad de medición ( $S_R$ ) se puede usar para establecer la meta de incertidumbre para el valor de la cantidad específica, siempre y cuando, esté disponible en el procedimiento estándar o en el informe de comparación interlaboratorio. Estos datos se pueden convertir en un valor de rendimiento objetivo, si la  $S_R$  estimada es considerada adecuada para la evaluación de los resultados de los diferentes laboratorios participantes, por ejemplo, mediante el cálculo límite de la reproducibilidad. (*Eurachem/CITAC, 2015*)

$$u_{c(\text{meta})} = S_R$$

$$U_{\text{meta}} = 2 * S_R \quad (\text{Ec.14})$$

Donde:

$U_{\text{meta}}$  = Meta para la incertidumbre expandida

$S_R$  = Precisión en condiciones de reproducibilidad

Si  $S_R$  se obtiene de un estudio colaborativo en el cual la concordancia de los valores es aceptable, este puede ser utilizado para establecer una meta de incertidumbre. Como la reproducibilidad se estima en las últimas etapas de del proceso de medición, se debe realizar una evaluación de la incertidumbre de los pasos pre analíticos y/o analíticos. (*Eurachem/CITAC, 2015*)

### **2.1.5.4 COMPARACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE ESTIMADA CON LA META DE INCERTIDUMBRE**

Toda incertidumbre de medida siempre debe ser menor que la incertidumbre expandida objetivo. Si la meta de incertidumbre no está definida en una especificación, es factible

considerar una tolerancia adicional del 20 o 30% para así poder medir la variabilidad que se presenta en el proceso de estimación de la incertidumbre. (Ec.13)

$$U_{\text{meta}} = (2 * S_R) + (30\%) \quad (\text{Ec. 15})$$

*(Eurachem/CITAC, 2015)*

Siempre se debe tener

en cuenta la variabilidad del proceso de estimación de incertidumbre, como también la variabilidad de la estimación de la desviación estándar de un pequeño número de resultados.

*(Guide To The Expression Of Uncertainty In Measurement. 2008)*

La tolerancia del 20-30% se define considerando los grados de libertad usuales de las incertidumbres estándar de las mediciones y de sus modelos de variabilidad.

*(Eurachem/CITAC, 2015)*

## 2.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

**Control de calidad:** Sistema que permite para aumentar la probabilidad de que los resultados que emite el laboratorio sean válidos y confiables para tomar una buena decisión diagnóstica

**Control de calidad interno:** Proceso en el cual se monitorea diariamente el proceso analítico de los resultados que se emiten en el laboratorio por el personal encargado del área.

**Error (de medida):** Diferencia que hay entre un valor medido y un valor de referencia

**Error sistemático:** Componente del error de medida que es constante o puede variar en mediciones repetidas. Es un error que puede ser corregido.

**Error aleatorio:** Componente del error de medida que puede variar de manera impredecible cuando se realizan mediciones repetidas.

**Especificación de desempeño:** Valor que indica el "nivel de calidad" que presenta un procedimiento analítico, es decir, es una meta que se fija para poder comparar el resultado, todo esto en términos de exactitud.

**Factor de cobertura:** Factor numérico que es empleado en la fórmula para hallar la incertidumbre expandida, este se multiplica con la incertidumbre estándar combinada.

**Incertidumbre de medida:** Valor que representa el posible error que se encuentra inmerso en el resultado de la medición, es decir, la dispersión de valores que se le atribuyen a un mensurando.

**Mensurando:** Concentración del analito que va a ser medido.

**Nivel de confianza:** Probabilidad de que el valor medido permanezca dentro del rango de incertidumbre que se estimó.

**Programa de evaluación externa de la calidad o Programa de ensayo de aptitud:**

Programas que evalúan el desempeño de todos los laboratorios participantes con criterios que se establece a partir de comparaciones interlaboratorio. Los resultados que emiten el laboratorio participante son comparados con los resultados de los otros laboratorios participantes que pertenezcan al mismo grupo (mismo procedimiento analítico).

## CAPÍTULO III MÉTODO

### 3.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal y diseño no experimental.

### 3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población objeto de estudio serán los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI) del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

La muestra la conformarán los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI) para los mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre Enero del 2016 a Diciembre del 2016.

### 3.3 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO
Incertidumbre de medida	Valor que representa el posible error que se encuentra inmerso en el resultado de la medición, es decir, la dispersión de valores que se le atribuyen a un mensurando.	$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + b^2}$ $U = K * u_c$ $U = 2 * \sqrt{s_{RW}^2 + b^2}$	Cuantitativo

Mensurando	Concentración del analito que va a ser medido.	Analizador de química clínica VITROS 5.1 FS	<b>Cuantitativo</b>
Control de calidad interno	Análisis estadístico diario usado para monitorear y evaluar el proceso analítico que produce resultados de pacientes.	CV% mensual CV% promedio ponderado	<b>Cuantitativo</b>
EQA/PT	Evaluación del desempeño del laboratorio con respecto a criterios establecidos mediante comparaciones interlaboratorios.	$u_{sesgo} = \frac{Media_{CVg}}{\sqrt{Media_{Ng}}}$ $RMS = \sqrt{\frac{X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_N^2}{N}}$	<b>Cuantitativo</b>
Metas de incertidumbre	Indicación del “nivel de calidad” del procedimiento de medida.	Incertidumbre expandida objetivo	<b>Cualitativo</b>

### 3.4 RECOLECCIÓN DE DATOS E INSTRUMENTOS

Para la recolección de datos se utilizarán los siguientes instrumentos:

- Plantillas de gráficas de control en Excel
- Plantilla para Tabla de especificaciones de calidad considerando el error máximo permitido (TEa%).

- Informes de los EQAS (PEEC) de la casa comercial Biorad.
- Programa estadístico Unity Real Time de la casa comercial Biorad.

### 3.5 PROCEDIMIENTO MATERIALES Y EQUIPOS

- **Procedimiento:**

Se realizará una revisión documentaria de la información archivada durante el periodo de 12 meses (enero a diciembre 2016) para los datos del Control de calidad interno, del Programa de Evaluación Externa de la Calidad.

Los mensurandos de rutina elegidos se encuentran entre las que más se demandan en el laboratorio de bioquímica. Los mensurandos elegidos son:

**Glucosa, Urea, Creatinina, Ácido úrico, Proteínas totales, Albúmina, Alanina-Aminotransferasa (TGP), Aspartato- Aminotransferasa (TGO), Fosfatasa Alcalina, Gamma glutamil transpeptidasa (GGT), Lactato Deshidrogenasa (LDH), Amilasa, Colesterol Total, Triglicéridos, CK total, Magnesio, Fósforo.**

La información obtenida servirá para calcular del CV% promedio ponderado (que es la mejor estimación del CV% representativo de los 12 meses) y el sesgo% (mediante el cálculo del RMS).

Para estimar la incertidumbre de los procedimientos de medida utilizando los datos de PEEC y control interno de calidad, se siguen los siguientes pasos:

1. Definición del mensurando: El mensurando será medido mediante una descripción lo más completa posible de la magnitud, se seguirá las recomendaciones de la IFCC y la IUPAC (2012). Se enumerará y describirá las siguientes características: **el sistema en**

**estudio, el componente de este sistema y tipo de ensayo.** En los anexos se explicará claramente el procedimiento de medición que se extraerá de los insertos de los reactivos que brinda Ortho Clinical Diagnostic, los cuales utilizan la tecnología VITROS MicroSlide. Por ejemplo:

#### S-Alanina-aminotransferasa-multifrecuencia

S: suero

2. Estimar el componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S) a partir de los datos acumulados del control de calidad interno (CV% de 12 meses). (Ec 8)
3. Estimar el sesgo del procedimiento de medida a partir de un conjunto de encuestas de evaluación externa de la calidad.

$$RMS = \sqrt{\frac{X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_N^2}{N}}$$

Para la estimación del sesgo% (RMS) se trabaja con la media cuadrática empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Sesgo} = \text{RMS (error \%)}$$

Donde:

X1, X2, X3,...: Son los errores % de cada encuesta.

N: Total de encuestas participantes.

4. Estimar la incertidumbre asociada a la estimación de los valores asignados (para la totalidad de las encuestas evaluadas). Se utiliza la siguiente fórmula:

$$u_{sesgo} = \frac{\text{Media}_{CVg}}{\sqrt{\text{Media}_{Ng}}}$$

Donde:

*Media CVg*: Media de los CV del grupo de comparación obtenidos en las de encuestas evaluadas.

*Media Ng*: Media de los Ng (cantidad de laboratorios participantes del grupo par) obtenidos en las encuestas evaluadas.

5. Estimar el componente de incertidumbre (b) asociado al error sistemático.
6. Estimar la incertidumbre combinada ( $u_c$ ) del procedimiento de medida evaluado.
7. Estimar la incertidumbre expandida (U) del procedimiento de medida evaluado.
8. Estimar la meta de incertidumbre ( $U_{meta}$ ) para el procedimiento de medida evaluado.
9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre.
10. Generar las conclusiones de incertidumbre para el procedimiento de medida evaluado.

- **Materiales:**

Materiales de control de calidad:

- CCI: Se emplearán materiales de control de tercera opinión (controles interlaboratorio) de la casa comercial Biorad para las pruebas de química.
- PEEC: Se emplearán materiales de control elaboradas en matriz humana de la casa comercia Biorad con su programa anual EQAS para las pruebas de química.

- **Equipos:**

Los datos de medición tanto para el CCI y para el PEEC serán obtenidos en el analizador de química clínica VITROS 5.1 FS de la casa comercial ORTHOCLINICAL DIAGNOSTIC – JONHSON & JONHSON.

### **3.6 ANÁLISIS DE DATOS**

Para el análisis de datos y reporte de resultados se utilizará el programa “Microsoft Office Excel 2013”.

También se trabajará con el programa Unity Real Time de la casa comercial Biorad.

### **3.7 ASPECTOS ÉTICOS**

En la investigación donde se experimente con seres humanos, se hace fundamental la aplicación de los principios de beneficencia, autonomía, justicia y no maleficencia.

Autonomía, para la realización del presente trabajo se empleará sólo información estadística del análisis de los materiales de control, las cuales simulan ser muestras de pacientes ya que presentan un comportamiento similar debido a la matriz humana que presentan.

Beneficencia y justicia, se busca lograr conocer el nivel de garantía de calidad de los resultados del laboratorio a través de la estimación de la incertidumbre de los procedimientos de medida con información real durante un periodo de tiempo de 12 meses.

El investigador será responsable de los principios de no maleficencia y de beneficencia, probando ejercer su autonomía y el estado de cautelar el principio de justicia.

## CAPITULO IV RESULTADOS

Para estimar la incertidumbre de medida de 17 mensurandos del laboratorio de bioquímica (Tabla 1) se realizó una revisión documentaria de la información archivada durante el periodo de 12 meses (enero a diciembre 2016) de los datos del Control de calidad interno, del Programa de Evaluación Externa de la Calidad.

Como primer paso para la estimación de la incertidumbre de medida se tiene que definir el mensurando, en este caso para la correcta definición se siguió el modelo que brinda la IFCC y la IUPAC (2012). Se enumerará y describirá las siguientes características: **el sistema en estudio, el componente de este sistema y tipo de ensayo.** (Tabla 1)

En ANEXO 3 se explicará claramente el procedimiento de medición de cada uno de los 17 analitos escogidos que se extraerá de los insertos de los reactivos que brinda Ortho Clinical Diagnostic, los cuales utilizan la tecnología VITROS MicroSlide y se realiza en el analizador VITROS 5.1 FS de química seca.

En el ANEXO 3.1 se explica paso a paso como se estimó la incertidumbre de medida, con la utilización de las fórmulas, hasta llegar al informe final.

Los reactivos utilizados en química seca son también llamados slides, que son unas láminas en el cual se encuentran impregnados los reactivos en las diferentes capas (dispersión, reacción y una capa indicadora). Cuando el suero, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo entra en contacto con estas capas secas, se produce una reacción espectral que el analizador puede medir.

TABLA 1. Mensurandos del laboratorio de Bioquímica (Analizador de química clínica VITROS 5.1 FS)

<b>Analitos</b>	4.1	S-Glucosa-colorimétrico
	4.2	S-Urea-colorimétrico
	4.3	S-Creatinina-frecuencia a dos puntos
	4.4	S-Ácido Úrico-colorimétrico
	4.5	S-Proteínas Totales-colorimétrico
	4.6	S-Albúmina-colorimétrico
	4.7	S- Alanino Aminotransferasa-multifrecuencia
	4.8	S-Aspartato Aminotransferasa-multifrecuencia
	4.9	S- Fosfatasa Alcalina-multifrecuencia
	4.10	S-Gamma Glutamil Transferasa-multifrecuencia
	4.11	S-Lactato Deshidrogenasa-multifrecuencia
	4.12	S-Amilasa-frecuencia a dos puntos
	4.13	S-Colesterol Total-colorimétrico
	4.14	S-Triglicéridos-colorimétrico
	4.15	S-CK Total-multifrecuencia
	4.16	S-Magnesio-colorimétrico
	4.17	S-Fósforo-colorimétrico

Se estimó el componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S) a partir del CV% promedio ponderado (CVPP), que es la mejor estimación del CV% representativo de los 12 meses, partir de los datos de Control de Calidad Interno de los dos niveles de medición (Nivel 1 y Nivel 2). (Tabla 2)

TABLA 2. Componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S)

Mensurando		CVPP % o componente de incertidumbre asociado al error aleatorio (S)	
		Nivel 1 (S1)	Nivel 2 (S2)
4.1	Glucosa	1.35	1.17
4.2	Urea	1.96	1.48
4.3	Creatinina	1.61	1.35
4.4	Ácido Úrico	1.41	1.20
4.5	Proteínas Totales	1.47	1.61
4.6	Albumina	1.86	1.74
4.7	Alanino Aminotransferasa	6.96	2.79
4.8	Aspartato Aminotransferasa	2.46	2.28
4.9	Fosfatasa Alcalina	2.93	1.99
4.10	Gamma Glutamil Transferasa	2.16	1.03
4.11	Lactato Deshidrogenasa	4.01	1.57
4.12	Amilasa	4.15	1.79
4.13	Colesterol Total	1.43	1.38
4.14	Triglicéridos	1.27	1.34
4.15	CK Total	3.52	2.84
4.16	Magnesio	1.82	1.29
4.17	Fósforo	1.27	1.30

Se estimó el sesgo del procedimiento de medida a partir del conjunto de encuestas de evaluación externa de la calidad de los 12 meses de cada uno de los mensurandos. (Tabla 3)

TABLA 3. Sesgo% (RMS) del procedimiento de medida calculado a partir de PEEC, 2016

<b>Analito</b>		<b>Sesgo% (RMS)</b>
<b>4.1</b>	<b>Glucosa</b>	2.35
<b>4.2</b>	<b>Urea</b>	2.12
<b>4.3</b>	<b>Creatinina</b>	3.92
<b>4.4</b>	<b>Ácido Úrico</b>	1.08
<b>4.5</b>	<b>Proteínas Totales</b>	2.15
<b>4.6</b>	<b>Albúmina</b>	2.05
<b>4.7</b>	<b>Alanino Aminotransferasa</b>	6.31
<b>4.8</b>	<b>Aspartato Aminotransferasa</b>	2.59
<b>4.9</b>	<b>Fosfatasa Alcalina</b>	4.10
<b>4.10</b>	<b>Gamma Glutamil Transferasa</b>	2.54
<b>4.11</b>	<b>Lactato Deshidrogenasa</b>	3.11
<b>4.12</b>	<b>Amilasa</b>	1.87
<b>4.13</b>	<b>Colesterol Total</b>	3.02
<b>4.14</b>	<b>Triglicéridos</b>	3.83
<b>4.15</b>	<b>CK Total</b>	4.60
<b>4.16</b>	<b>Magnesio</b>	2.31
<b>4.17</b>	<b>Fósforo</b>	2.21

Se calculó la incertidumbre asociada a la estimación de los valores asignados,  $u_{\text{sesgo}}$ , (para la totalidad de las encuestas evaluadas). (Tabla 4)

TABLA 4. Incertidumbre asociada al sesgo (%)

<b>Mensurando</b>		<b>% Incertidumbre asociada al Sesgo (<math>u_{\text{sesgo}}</math>)</b>
<b>4.1</b>	<b>Glucosa</b>	0.13
<b>4.2</b>	<b>Urea</b>	0.16
<b>4.3</b>	<b>Creatinina</b>	0.20
<b>4.4</b>	<b>Ácido Úrico</b>	0.07
<b>4.5</b>	<b>Proteínas Totales</b>	0.09
<b>4.6</b>	<b>Albúmina</b>	0.14
<b>4.7</b>	<b>Alanino Aminotransferasa</b>	0.42
<b>4.8</b>	<b>Aspartato Aminotransferasa</b>	0.24
<b>4.9</b>	<b>Fosfatasa Alcalina</b>	0.34
<b>4.10</b>	<b>Gamma Glutamil Transferasa</b>	0.14
<b>4.11</b>	<b>Lactato Deshidrogenasa</b>	0.34
<b>4.12</b>	<b>Amilasa</b>	0.51
<b>4.13</b>	<b>Colesterol Total</b>	0.15
<b>4.14</b>	<b>Triglicéridos</b>	0.18
<b>4.15</b>	<b>CK Total</b>	0.77
<b>4.16</b>	<b>Magnesio</b>	0.36
<b>4.17</b>	<b>Fósforo</b>	0.16

Se estimó el componente de incertidumbre (b) asociado al error sistemático a partir de la estimación del sesgo% y de la estimación de la incertidumbre asociada al sesgo ( $u_{\text{sesgo}}$ ).

(Tabla 5)

TABLA 5. Componente de incertidumbre asociado al error sistemático (b)

<b>Mensurando</b>		<b>Componente de incertidumbre asociado al error sistemático (b)</b>
<b>4.1</b>	<b>Glucosa</b>	2.35
<b>4.2</b>	<b>Urea</b>	2.13
<b>4.3</b>	<b>Creatinina</b>	3.92
<b>4.4</b>	<b>Ácido Úrico</b>	1.08
<b>4.5</b>	<b>Proteínas Totales</b>	2.15
<b>4.6</b>	<b>Albúmina</b>	2.06
<b>4.7</b>	<b>Alanino Aminotransferasa</b>	6.33
<b>4.8</b>	<b>Aspartato Aminotransferasa</b>	2.60
<b>4.9</b>	<b>Fosfatasa Alcalina</b>	4.12
<b>4.10</b>	<b>Gamma Glutamil Transferasa</b>	2.54
<b>4.11</b>	<b>Lactato Deshidrogenasa</b>	3.13
<b>4.12</b>	<b>Amilasa</b>	1.94
<b>4.13</b>	<b>Colesterol Total</b>	3.02
<b>4.14</b>	<b>Triglicéridos</b>	3.83
<b>4.15</b>	<b>CK Total</b>	4.66
<b>4.16</b>	<b>Magnesio</b>	2.34
<b>4.17</b>	<b>Fósforo</b>	2.22

Una vez estimado el valor numérico de las fuentes de incertidumbre, se estimó la incertidumbre combinada ( $u_c$ ) y la incertidumbre expandida (U) resultante de dicha contribución. (Tabla 6)

TABLA 6. Incertidumbre combinada ( $u_c$ ) e Incertidumbre expandida (U)

Mensurando		Incertidumbre combinada		Incertidumbre expandida	
		$u_c$		U	
		$u_{c1}$	$u_{c2}$	$U_1$	$U_2$
4.1	Glucosa	2.71	2.62	5.42	5.25
4.2	Urea	2.90	2.59	5.79	5.18
4.3	Creatinina	4.24	4.15	8.48	8.29
4.4	Ácido Úrico	1.78	1.61	3.56	3.22
4.5	Proteínas Totales	2.60	2.69	5.20	5.37
4.6	Albúmina	2.77	2.69	5.55	5.39
4.7	Alanino Aminotransferasa	9.40	6.91	18.81	13.83
4.8	Aspartato Aminotransferasa	3.58	3.46	7.16	6.91
4.9	Fosfatasa Alcalina	5.05	4.57	10.10	9.14
4.10	Gamma Glutamil Transferasa	3.34	2.74	6.67	5.49
4.11	Lactato Deshidrogenasa	5.09	3.50	10.17	7.00
4.12	Amilasa	4.58	2.64	9.15	5.27
4.13	Colesterol Total	3.34	3.32	6.69	6.64
4.14	Triglicéridos	4.04	4.06	8.07	8.12
4.15	CK Total	5.84	5.46	11.69	10.93
4.16	Magnesio	2.96	2.67	5.92	5.34
4.17	Fósforo	2.56	2.57	5.11	5.14

Se estimó la meta para incertidumbre ( $U_{meta}$ ) para el procedimiento de medida evaluado por cada nivel de medición (Nivel 1 y Nivel 2) a partir de los datos de los estudios colaborativos (del Programa de Evaluación Externa de la Calidad).

TABLA 7. Meta para incertidumbre de medida ( $U_{meta}$ ) de cada nivel de medición

Mensurando		Meta para incertidumbre ( $U_{meta}$ )	
		$U_{meta1}$	$U_{meta2}$
4.1	Glucosa	8.27	7.28
4.2	Urea	12.79	11.91
4.3	Creatinina	16.38	10.92
4.4	Ácido Úrico	8.45	9.15
4.5	Proteínas Totales	8.76	9.15
4.6	Albúmina	13.16	15.86
4.7	Alanino Aminotransferasa	35.85	16.46
4.8	Aspartato Aminotransferasa	14.59	10.48
4.9	Fosfatasa Alcalina	19.73	16.41
4.10	Gamma Glutamil Transferasa	11.78	9.33
4.11	Lactato Deshidrogenasa	14.69	8.79
4.12	Srm-Amilasa	24.54	12.87
4.13	Colesterol Total	9.05	12.01
4.14	Triglicéridos	9.83	10.92
4.15	CK Total	24.21	22.46
4.16	Magnesio	13.13	10.01
4.17	Fósforo	10.92	9.54

Una vez obtenidas las metas para incertidumbre de los dos niveles de medición se procede a compararlas con la incertidumbre expandida estimada y se generan conclusiones. (Tabla 8)

TABLA 8. Comparación entre Incertidumbre expandida e Incertidumbre expandida objetivo

Mensurando		Comparación Nivel 1		Conclusión	Comparación Nivel 2		Conclusión
		U <sub>1</sub>	U <sub>meta1</sub>		U <sub>2</sub>	U <sub>meta2</sub>	
4.1	Glucosa	5.42	< 8.27	<b>ACEPTADO</b>	5.25	< 7.28	<b>ACEPTADO</b>
4.2	Urea	5.79	< 12.79	<b>ACEPTADO</b>	5.18	< 11.91	<b>ACEPTADO</b>
4.3	Creatinina	8.48	< 16.38	<b>ACEPTADO</b>	8.29	< 10.92	<b>ACEPTADO</b>
4.4	Ácido Úrico	3.56	< 8.45	<b>ACEPTADO</b>	3.22	< 9.15	<b>ACEPTADO</b>
4.5	Proteínas Totales	5.20	< 8.76	<b>ACEPTADO</b>	5.37	< 9.15	<b>ACEPTADO</b>
4.6	Albúmina	5.55	< 13.16	<b>ACEPTADO</b>	5.39	< 15.86	<b>ACEPTADO</b>
4.7	Alanino Aminotransferasa	18.81	< 35.85	<b>ACEPTADO</b>	13.83	< 16.46	<b>ACEPTADO</b>
4.8	Aspartato Aminotransferasa	7.16	< 14.59	<b>ACEPTADO</b>	6.91	< 10.48	<b>ACEPTADO</b>
4.9	Fosfatasa Alcalina	10.10	< 19.73	<b>ACEPTADO</b>	9.14	< 16.41	<b>ACEPTADO</b>
4.10	Gamma Glutamyl Transferasa	6.67	< 11.78	<b>ACEPTADO</b>	5.49	< 9.33	<b>ACEPTADO</b>
<b>ACEPTADO</b>	Lactato Deshidrogenasa	10.17	< 14.69	<b>ACEPTADO</b>	7.00	< 8.79	<b>ACEPTADO</b>

<b>4.12</b>	<b>Amilasa</b>	9.15 < 24.54	<b>ACEPTADO</b>	5.27 < 12.87	<b>ACEPTADO</b>
<b>4.13</b>	<b>Colesterol Total</b>	6.69 < 9.05	<b>ACEPTADO</b>	6.64 < 12.01	<b>ACEPTADO</b>
<b>4.14</b>	<b>Triglicéridos</b>	8.07 < 9.83	<b>ACEPTADO</b>	8.12 < 10.92	<b>ACEPTADO</b>
<b>4.15</b>	<b>CK Total</b>	11.69 < 24.21	<b>ACEPTADO</b>	10.93 < 22.46	<b>ACEPTADO</b>
<b>4.16</b>	<b>Magnesio</b>	5.92 < 13.13	<b>ACEPTADO</b>	5.34 < 10.01	<b>ACEPTADO</b>
<b>4.17</b>	<b>Fósforo</b>	5.11 < 10.92	<b>ACEPTADO</b>	5.14 < 9.54	<b>ACEPTADO</b>

## CAPITULO V

### DISCUSIÓN

En los laboratorios clínicos se debe tener en cuenta que estimar la incertidumbre de medida de manera rutinaria proporciona de una manera eficaz y adecuada la representación de la exactitud de las mediciones, generando un nivel de garantía sobre la confiabilidad en los resultados analíticos emitidos.

Cuando se estima incertidumbre de medida y esta acompaña a los resultados emitidos se está proporcionando un intervalo de valores probables dentro de los cuales se puede encontrar el valor verdadero; lo que se confirma con el principio de indeterminación o incertidumbre de Werner Heisenberg (1927) el cual menciona que “una medición “ideal” tendría indeterminación porque la posición de la partícula es solo la probabilidad de obtener una cierta medición, no una cantidad absoluta.” (*Moré et al, 2014*)

Es en este sentido que para la obtención del intervalo de valores probables de una medición se debe recurrir a guías elaboradas por consenso y que nos sirvan como referencia para su estimación. Una de las primeras guías para la estimación y expresión de la incertidumbre de medida fue elaborada por la Oficina Internacional de Pesos y Medidas en colaboración con diversas organizaciones internacionales (IFCC, ISO, IUPAC, etc.). A partir de esta guía se han elaborado otras que intentan hacerla más asequible o explicarla mejor, como la del NIST (1993), la de EURACHEM (1995) o la de EAL (1997). La principal desventaja de emplear estas guías es que son tremendamente complejas, ya que están pensadas para la estimación de la incertidumbre de medidas físicas y son de aplicación para los laboratorios acreditados de calibración y de ensayo, motivo por lo cual resultan poco prácticas para ser adaptadas en el

laboratorio clínico, que se encuentra en una situación completamente distinta a la de un laboratorio de calibración y ensayo.

No obstante, también se han publicado guías para estimar la incertidumbre adaptada al laboratorio clínico. La primera, fue publicada en el año 2004 por la Asociación Australiana de Bioquímicos Clínicos (AABC). En 2009 se aprobó la norma ISO/TS 25680 “Estimación y expresión de incertidumbre para Laboratorios médicos” propuesta por British Standards Institution, organismo colaborador de ISO. También destaca la elaborada por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) en el año 2009. En el año 2010 ha aparecido la guía del NIST de los EEUU, que coincide con los principios aplicados en las guías australiana y española.

Todas las guías mencionan que se debe identificar las fuentes de incertidumbre en las mediciones. Para el laboratorio clínico las fuentes más comunes son: la definición del mensurando, la toma de muestra, el transporte, almacenamiento, manejo de muestras, efectos de matriz, interferencias, condiciones del medio ambiente, instrumentos, calibraciones, otras variables en el procedimiento de medida (volúmenes, tiempos, temperaturas, etc), personal, material y reactivos. Es decir, realmente hay muchos factores que influyen en la variabilidad de los resultados, pero se puede simplificar y dividir todas esas fuentes de variabilidad en tres grupos: las preanalíticas, las analíticas y las post-analíticas.

En la última versión de la ISO 15189 para la acreditación de los laboratorios clínicos (versión 2012); la estimación de la incertidumbre de las mediciones sólo se delimita a establecerlo en la fase de análisis (variabilidad analítica). Las fuentes de variabilidad preanalíticas, como son la toma de muestra, transporte, conservación, estado del paciente, etc., son difícilmente estimables en desviaciones estándar, por lo que la actitud más correcta parece ser conocerlas y minimizarlas mediante una cuidadosa normalización de estos procesos. Respecto a las

fuentes de variabilidad post-analíticas, como pueden ser los errores de transcripción y comunicación de resultados, tampoco parece práctico ni tal vez posible incluirlas en la incertidumbre de medida. De nuevo, lo que parece más indicado es estudiar su origen y eliminarlas o reducirlas lo más posible.

Para estimar la incertidumbre de medida hemos visto que existen diferentes guías. El modelo que se presenta en este trabajo es un modelo sencillo y asequible para los laboratorios clínicos, empleando la información obtenida en la participación de comparaciones interlaboratorios a través de los programas de evaluación externa de la calidad y la información estadística acumulada del control de calidad interno. Hay otros modelos de aproximación como el propuesto por la CLSI EP 29-A en el cual se emplea el ANOVA o análisis de varianza y la cual se apoya en la guía EP15 para poder obtener datos para estimar la incertidumbre. Para nuestro país se tiene el modelo propuesto por el Instituto Nacional de Calidad (INACAL) en la Directriz para la Estimación y Expresión de la Incertidumbre de la medición en los Laboratorios clínicos en la cual se considera dentro de sus consideraciones que la incertidumbre puede ser obtenida utilizando información del control de calidad interno, el empleo de materiales de referencia y la participación en comparación interlaboratorio.

El propósito fundamental de esta investigación fue estimar la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016 según el modelo de Aproximación empleando información de Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI), y consiguientemente establecer las especificaciones de desempeño de incertidumbre que es un requisito adicional porque tiene la ventaja de resumir en un solo parámetro los

requisitos de todas las fuentes de incertidumbre y nos permite aceptar o rechazar la incertidumbre estimada.

En este trabajo se desarrolló el modelo recomendado para la estimación de incertidumbre en los laboratorios clínicos; el modelo de Aproximación, el cual tiene en cuenta la precisión del método, la incertidumbre asociada al sesgo y el sesgo, aquí se agrupa y cuantifica las fuentes de incertidumbre. Toda la información se llevó a una plantilla de gráficas de control elaborada en Excel a través de las fórmulas expuestas anteriormente; también se utilizó una plantilla para Tabla de especificaciones de calidad considerando el error máximo permitido (TEa%), los informes de los EQAS (PEEC) de la casa comercial Biorad y el programa estadístico Unity Real Time de la casa comercial Biorad.

Se observó que los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que las incertidumbres obtenidas para cada uno de los 17 analitos estudiados al ser enfrentados contra su meta de incertidumbre fueron aceptados y a la vez fueron compatibles con las especificaciones de calidad para cada analito adoptado ya sea por CLIA, CFX, BV Deseable y AAB.

La estimación de la incertidumbre de medida se puede calcular según todos los modelos que existan pero ya queda mucho a criterio del analista que va a decidir a qué fuentes le da más peso o cuales van a ser sus fuentes de entrada para poder estimarla. La incertidumbre debe representar la variación que tiene cada medición, es por eso que la estimación tiene que ser completa y no hacerlo con protocolos tan pequeños en los cuales la incertidumbre resulte muy pequeña.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este trabajo se concluye que:

1. El resultado de la incertidumbre de medida depende de la acción de muchos factores o también llamados fuentes de variabilidad, las cuales se dividen en tres grupos: el pre-analíticas, las analíticas y las post-analíticas.
2. El control de calidad interno como los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) proporcionan la información necesaria para la estimación de incertidumbre de medida y son importantes para el control de esta.
3. Este estudio proporciona conocimientos para saber el nivel de calidad que tienen los resultados que se obtienen en los laboratorios, ya que a menor incertidumbre de medida, mayor será el nivel de calidad del resultado.
4. Al estimar la incertidumbre de medida se permite cumplir con uno de los requisitos indispensables que se plantean en la norma ISO 15189 para llegar a ser un laboratorio acreditado.
5. La determinación de la incertidumbre de medida a permitir que los resultados que emite el laboratorio sean más completos ya que va a da a conocer con más detenimiento el método que se ha usado para realizar la prueba y va a informar realmente si el laboratorio está trabajando correctamente y emitiendo resultados reales y sobre todo confiables.

## RECOMENDACIONES

1. Se debe calcular la incertidumbre de medida para un laboratorio específico porque esta estimación varía de un laboratorio a otro.
2. Se debe generar especificaciones para incertidumbre según la relevancia clínica de la interpretación del resultado en función al uso previsto y debe revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de medida.
3. Se puede estimar la incertidumbre de medida utilizando los materiales de control de calidad en condiciones de precisión intermedia ya que estos van a incluir los cambios habituales que se presentan a la hora de realizar una medición, como es el cambio de lote de reactivos y calibradores, mantenimientos preventivos y diferentes operadores.
4. Según experiencia en el laboratorio, se recomienda estimar la incertidumbre de medida por lo menos cada 6 meses y si no se puede realizar cada este tiempo, es recomendable estimarla anualmente.
5. El laboratorio debería calcular la incertidumbre de sus mediciones siempre, ya que ahí es cuando se evalúa la fiabilidad de las metodologías que utiliza, si bien no es pedido por los médicos porque puede que no tenga valor para ellos (esto porque en mucho de los casos no tienen conocimiento sobre lo que realmente implica la incertidumbre de las mediciones), esta estimación puede contribuir en la interpretación clínica y por ende en el diagnóstico certero de la enfermedad, logrando así trabajar mejor en el cuidado del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahumada, D., Aparicio, L., Fuentes, J., Guerrero, J. y Checa, B. (2012) *Comparación de dos aproximaciones para la estimación de la incertidumbre en análisis de residuos de plaguicidas mediante cromatografía de gases*. Revista Colombiana de Química, 41(3), pp. 377-394. Recuperado de: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/42901>
2. Asociación Española de Normalización y Certificación “AENOR” (2013) *Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia (ISO 15189:2012)*. España: AENOR. (pp. 38 – 39)
3. Bagnarelli, A (2008). *Incertidumbre en los resultados de laboratorio clínico*. Bioquímica y Patología Clínica, 72(1), pp 11-16. Recuperado de: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=65112135001>
4. Barlandas, N y cols (2008) *Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico*. México: Centro Nacional de Metrología (CENAM) / Entidad Mexicana de Acreditación (EMA). Recuperado de: [http://200.57.73.228:75/pgtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta\\_2\\_Criterios\\_evaluacion/CLINICOS\\_Validacion-Verificacion.pdf](http://200.57.73.228:75/pgtinformativo/GENERAL/Clinicos/Carpeta_2_Criterios_evaluacion/CLINICOS_Validacion-Verificacion.pdf)
5. Brugnoni, D. et al, (2014) *La stima dell'incertezza delle misure nel laboratorio clinico*. Biochimica clinica, 39(2), pp 108 – 115. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/publication/274312354>

6. Centro Español de Metrología (2011) *Glosario de Términos*. España. Recuperado de:  
[http://www.cem.es/cem/metrologia/glosario\\_de\\_terminos?page=6](http://www.cem.es/cem/metrologia/glosario_de_terminos?page=6) el 3 de noviembre de 2016
7. Correa, V, Bollati, M. y Quiroga, S. (2010) *Estimación de la incertidumbre de medición en análisis clínicos utilizando distintos modelos experimentales*. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Recuperado de:  
<https://books.google.com.pe/books?isbn=0557666864>
8. Entidad Mexicana de Acreditación, a.c (2017) *Manual de procedimientos. Incertidumbre de mediciones. Política*. México: Entidad Mexicana de Acreditación. A.C(ema).Recuperado de:  
[http://200.57.73.228:75/pqtinformativo/VIGENTES\\_ENERO2013/Procedimientos/M-P-CA005%20\(Incertidumbre%20de%20mediciones%20-%20politica\)%2003.pdf](http://200.57.73.228:75/pqtinformativo/VIGENTES_ENERO2013/Procedimientos/M-P-CA005%20(Incertidumbre%20de%20mediciones%20-%20politica)%2003.pdf)
9. EURACHEM/CITAC (2012). *Guía CG 4 Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas. Traducida por: EuroLab España. Inglaterra: EURACHEM/CITAC Working Group.*
10. EURACHEM/CITAC (2015). *Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*. Inglaterra: EURACHEM/CITAC Working Group.
11. European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories (EUROLAB) (2006) *Technical Report No. 1/2006 - Guide to the Evaluation of Measurement Uncertainty for Quantitative Test Results*. Francia: EUROLAB Technical Secretariat – EUROLAB.

12. Fuentes, X. y Sánchez, M. (2002) *Guía para estimar la incertidumbre de medida en ciencias de laboratorio clínico*. *Bioquímica*, 27(4), 112-120. Recuperado de:  
[www.redalyc.org/articulo.oa?id=57627404](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57627404)
13. Frusciante, E, Infusino, I, Panteghini, M (2011) *Stima dell'incertezza della misura della concentrazione di attività catalitica dell'alanina amminotransferasi (ALT) nel siero mediante il metodo di riferimento IFCC*. *Biochimica clinica*, 35(1), pp 20 – 25.  
Recuperado de: [www.sibioc.it/bc/download/articolo/629](http://www.sibioc.it/bc/download/articolo/629)
14. Gella, G (2012) *Trazabilidad e Incertidumbre de la Medición en el Laboratorio Clínico*. España: Universidad Autónoma de Barcelona y Comisión de Metrología de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Recuperado de:  
<http://www.ifcc.org/media/216090/Trazabilidad%20e%20incertidumbre.pdf>
15. Gonzáles, B (2002) *Estudio de la Incertidumbre asociada a los resultados obtenidos con ciertos procedimientos de medida bioquímico-clínicos* (Tesis Doctora, Universitat Autònoma de Barcelona, España) Recuperado de:  
<http://www.tesisenred.net/handle/10803/3484?locale-attribute=es>
16. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C (IMNC) (2006) *Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición – Parte 1: Principios Generales y Definiciones NMX-CH-5725-1-IMNC*. México: IMNC.
17. International Organization for Standardization, International Electrotechnical Commission, International Organization of Legal Metrology, International Bureau of Weights and Measures. (2008) *Guide to the expression of uncertainty in measurement*. Ginebra: ISO.

18. International Organization for Standardization - ISO (1994). *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions. ISO/ DIS 5725-1*. Ginebra: ISO
19. International Organization for Standardization - ISO (1994). *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results -- Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. ISO/ DIS 5725-1*. Ginebra: ISO
20. Joint Committee for Guides in Metrology (2012) *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms. [Vocabulario Internacional de Metrología – Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados] (VIM). Traducción al español de la 3ª edición*. España
21. Linko, S., Örnemark, U. y Kessel, R. (2001) *Evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry Applications to determinations of total concentration of calcium and glucose in human serum*. Institute for Reference Materials and Measurements/ European Commission. Recuperado de:  
[http://sskb.sk/download/imep17/evaluation\\_of\\_measurement\\_uncertainty\\_in\\_clinical\\_chemistry.pdf](http://sskb.sk/download/imep17/evaluation_of_measurement_uncertainty_in_clinical_chemistry.pdf)
22. Madgal, U, Dybkaer, R, Olesen, H (2012). *Properties and units in the clinical laboratory sciences, Part XXIII. The NPU terminology, principles and implementation — a user's guide (Technical Report 2011) (IFCC - IUPAC)*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 50(1), pp 35-50. Recuperado de:  
<https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2012.50.issue>

23. Maroto, R., Boqué, R., Riu, J., Rius, F. (1997) *Incertidumbre y Precisión*. España: Universitat Rovira i Virgili. Recuperado de:  
[www.quimica.urv.net/quimio/general/incert.pdf](http://www.quimica.urv.net/quimio/general/incert.pdf)
24. Maroto, A (2002) *Incertidumbre en métodos analíticos de rutina* (Tesis Doctoral, Universitat Rovira i Virgili, España). Recuperado de:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=7735>
25. Magnusson, B., Näykki, T., Hovind, H. y Krysell, M. (2012) *Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories. NT TECHN REPORT 537. Edición 2*. Finlandia: NordTest. Recuperado de:  
<http://www.nordtest.org/register/techn/tlibrary/tec537.pdf>
26. Moré, C., Pérez de Alejo, L., Madrazo, V (2014). *¿Sabes qué es la incertidumbre de las mediciones en el laboratorio clínico?* Acta Médica del Centro, 8(1), pp 89-94. Recuperado de:  
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47980>
27. Moses, G y Crawford, L (2009) *Traceability and Uncertainty of Measurement for Medical Laboratories*. Recuperado de: <http://www.qcnet.com/Portals/74/pdfs>
28. Patriarca, M., Castelli, M., Corsetti, F. y Menditto, A. (2004) *Estimate of Uncertainty of Measurement from a Single-Laboratory Validation Study: Application to the Determination of Lead in Blood*. Clinical Chemistry, 50(8), pp 1396 – 1405. Recuperado de: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194620](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194620)

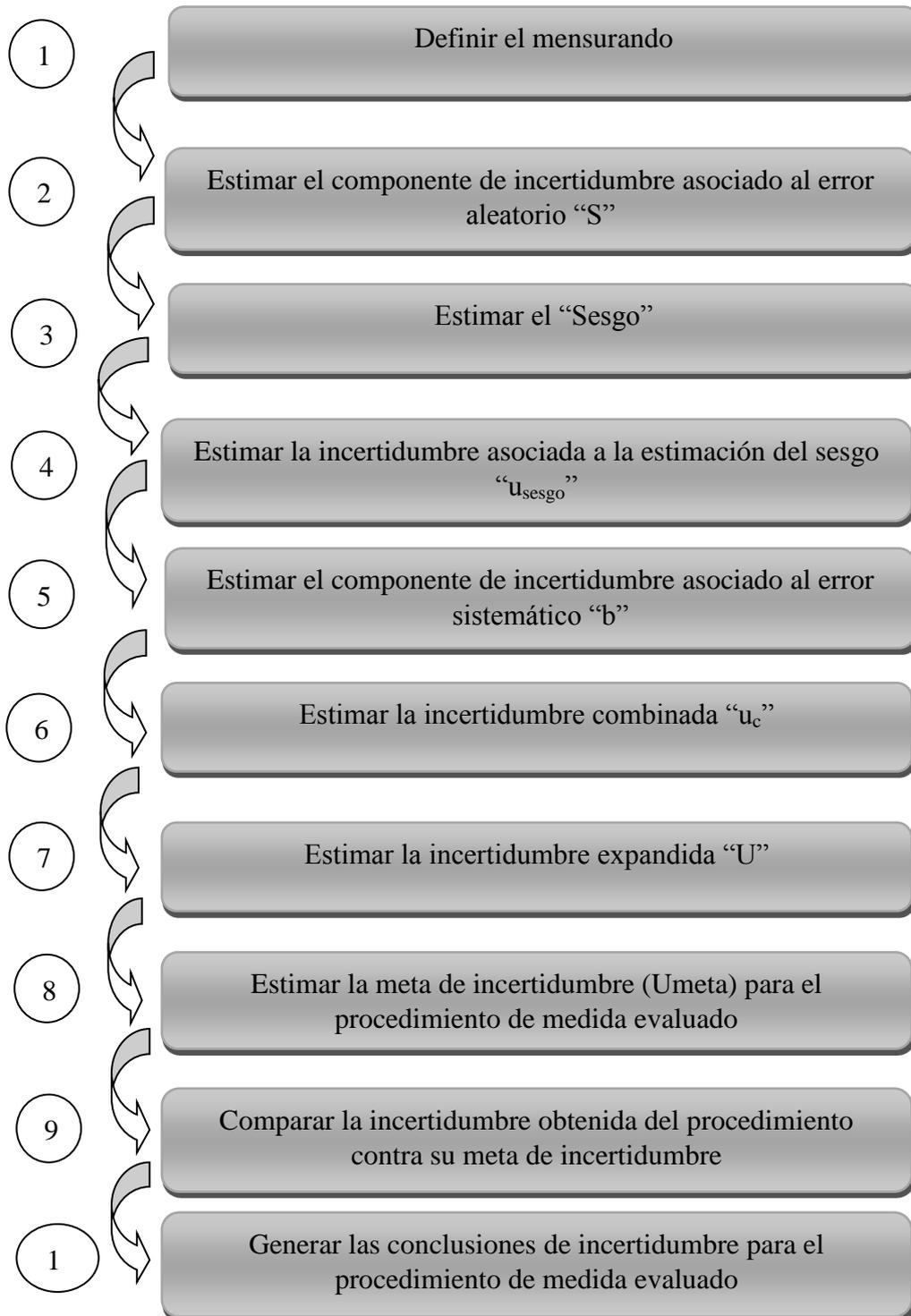
29. Rami, L y Canalias, F (2011) *Estimación de la incertidumbre de medida de un procedimiento de referencia primario para la medición de la actividad catalítica*. Universitat Autònoma de Barcelona. Recuperado de:  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)
30. Riu, J, R., Boqué, Maroto, R., Rius, F. (2000) *Exactitud y Trazabilidad*. España: Universitat Rovira i Virgili. Recuperado de:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4323301>
31. Weitzel, MLJ y Johnson WM (2012). *Using target measurement uncertainty to determine fitness for purpose*. Springer, 17(5), pp 491-495. Recuperado de:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00769-012-0899-x>
32. White, G (2004). *Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing - A Laboratory Implementation Guide*. En: The Clinical Biochemist Reviews, vol. 25 Suppl (ii). Australia: Australasian Association of Clinical Biochemists. (pp. 217 – 240). Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934961/> el 20 de enero de 2017

# **ANEXOS**

ANEXO 1: “Estimación de Incertidumbre de medida para mensurandos del Laboratorio de Bioquímica del INEN 2016”

Planteamiento del Problema	Objetivos	Variables	Indicadores	Metodología
<p><b>1. Pregunta General</b></p> <p>¿Cuál es la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016?</p> <p><b>2. Preguntas Específicas</b></p> <p>*¿Cómo calcular la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?</p> <p>*¿Cuáles son las especificaciones de desempeño de incertidumbre para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?</p>	<p><b>1. Objetivo General</b></p> <p>Estimar la incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016.</p> <p><b>2. Objetivos Específicos</b></p> <p>*Calcular la incertidumbre de medida según el Modelo de Aproximación empleando información de Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI), para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2016.</p> <p>*Establecer las especificaciones de desempeño de incertidumbre para mensurandos del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.</p>	<p>1. Incertidumbre de medida</p> <p>2. Mensurando de rutina</p> <p>3. Control de calidad interno</p> <p>4. EQA/PT</p> <p>5. Metas de incertidumbre</p>	$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + b^2}$ $U = K * u_c$ $U = 2 * \sqrt{s_{RW}^2 + b^2}$ <p>Analizador de química clínica VITROS 5.1 FS</p> <p>CV% mensual CV% promedio ponderado</p> $RMS = \sqrt{\frac{X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_N^2}{N}}$ $u_{sesgo} = \frac{Media_{cvg}}{\sqrt{Media_{Ng}}}$ <p>Incertidumbre expandida objetivo</p>	<p><b>1. Nivel de investigación</b> Será una investigación descriptivo en primer momento, luego explicativa y finalmente correlacionada, de acuerdo a la finalidad de la misma</p> <p><b>2. Diseño de estudio</b> El presente estudio, dada la naturaleza de las variables materia de la investigación, responde al de una investigación no experimental.</p> <p><b>3. Muestra</b> La muestra la conformarán los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI) para los mensurandos de rutina del laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre Enero del 2016 a Diciembre del 2016.</p> <p><b>4. Unidades de Análisis</b> Los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) y del Control de Calidad Interno (CCI) para los mensurandos de rutina del laboratorio de bioquímica.</p>

## ANEXO 2: Pasos para Estimación de la Incertidumbre



## ANEXO 3 3.1 GLUCOSA

### 1. Definición del mensurando: *S-Glucosa-colorimétrico*

“Determinación de glucosa en suero; método basado en la oxidación de la glucosa contenida en la muestra, la cual está catalizada por la glucosa oxidasa para formar peróxido de hidrógeno y gluconato. Esta reacción va seguida de un acoplamiento oxidativo catalizado por la peroxidasa en presencia de precursores colorantes para producir un pigmento.”

### 2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

NIVEL 1				NIVEL 2			
	CV	N	CV*N		CV	N	CV*N
ene-16	1.95	32	62.4	ene-16	0.88	32	28.16
feb-16	1.22	25	30.5	feb-16	0.92	26	23.92
mar-16	0.95	23	21.85	mar-16	1.06	23	24.38
abr-16	1.33	28	37.24	abr-16	1.69	28	47.32
may-16	1.31	26	34.06	may-16	0.56	26	14.56
jun-16	0.99	30	29.7	jun-16	1.2	30	36
jul-16	1.33	29	38.57	jul-16	1.47	29	42.63
ago-16	1.28	19	24.32	ago-16	0.84	19	15.96
sep-16	1.28	19	24.32	sep-16	0.84	19	15.96
oct-16	1.29	32	41.28	oct-16	1.55	32	49.6
nov-16	1.02	29	29.58	nov-16	1.03	29	29.87
dic-16	2.03	29	58.87	dic-16	1.64	29	47.56
SUMA		321	432.69	SUMA		322	375.92

CVPP (S1)	1.35
-----------	------

CVPP (S2)	1.17
-----------	------

### 3. Estimación del “Sesgo”

$$RMS = \sqrt{\frac{X_1^2 + X_2^2 + \dots + X_N^2}{N}}$$

$$RMS = 2.35$$

	Nº Laboratorios Participantes	Valor Bioquímica - INEN	Valor Comparación Grupo Par	SDg	CVg	U	Aceptación Grupo Par	% ERROR	(% ERROR)2	% Sesgo
jul-15	412	5.9	5.95	0.17	2.84	0.02	Si	0.84	0.71	N/A
ago-15	453	17.8	17.6	0.43	2.43	0.05	Si	1.14	1.29	N/A
sep-15	473	1.4	1.33	0.09	6.88	0.01	Si	5.26	27.70	N/A
oct-15	443	4.1	4.3	0.15	3.46	0.02	Si	4.65	21.63	N/A
nov-15	449	17.7	17.5	0.41	2.32	0.05	Si	1.14	1.31	N/A
dic-15	407	1.3	1.37	0.08	5.99	0.01	Si	5.11	26.11	3.62
ene-16	451	6	5.91	0.16	2.77	0.02	Si	1.52	2.32	3.40
feb-16	462	4.3	4.31	0.15	3.38	0.02	Si	0.23	0.05	3.18
mar-16	456	17.5	17.5	0.42	2.42	0.05	Si	0.00	0.00	3.00
may-16	468	4.4	4.29	0.13	2.94	0.02	Si	2.56	6.57	2.96
jun-16	471	5.9	5.88	0.16	2.78	0.02	Si	0.34	0.12	2.83
jul-16	343	2.9	2.89	0.09	3.18	0.01	Si	0.35	0.12	2.71
ago-16	374	6.9	6.88	0.18	2.56	0.02	Si	0.29	0.08	2.60
sep-16	371	5	5.08	0.15	2.96	0.02	Si	1.57	2.48	2.54
oct-16	389	1.6	1.6	0.08	4.72	0.01	Si	0.00	0.00	2.46
nov-16	384	6.9	6.89	0.19	2.69	0.02	Si	0.15	0.02	2.38
dic-16	375	5	5.09	0.14	2.72	0.02	Si	1.77	3.13	2.35

### 4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “ $u_{sesgo}$ ”

$$u_{sesgo} = \frac{Media_{cvg}}{\sqrt{Media_{Ng}}}$$

$$u_{sesgo} = 0.13$$

Incertidumbre asociada al Sesgo	(Incertidumbre asociada al Sesgo)2	% Incertidumbre asociada al Sesgo
0.14	0.02	0.02
0.11	0.01	0.02
0.32	0.10	0.08
0.16	0.03	0.08
0.11	0.01	0.08
0.30	0.09	0.11
0.13	0.02	0.10
0.16	0.02	0.11
0.11	0.01	0.10
0.14	0.02	0.08
0.13	0.02	0.11
0.17	0.03	0.11
0.13	0.02	0.11
0.15	0.02	0.11
0.24	0.06	0.12
0.14	0.02	0.12
0.14	0.02	0.13

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{\text{sesgo}^2 + u_{\text{sesgo}}^2}$$

$$b = \sqrt{(2.35)^2 + (0.13)^2}$$

$$b = 2.35$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + b^2}$$

$$u_{c1} = \sqrt{(1.35)^2 + (2.35)^2}$$

$$u_{c1} = 2.71$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.17)^2 + (2.35)^2}$$

$$u_{c2} = 2.62$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U = k * u_c$$

$$U_1 = 2 * 2.71 \quad U_2 = 2 * 2.62$$

$$U_1 = 5.42$$

$$U_2 = 5.25$$

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

Glucose		Glucose oxidase, hydrogen peroxide (Trinder) mmol/L				
	Level	Mon	Cum	Level	Mon	Cum
VITROS Microslide Series						
Group Values for Slide Generations						
Mean	1	4.85	4.92	2	14.85	15.01
SD		0.183	0.156		0.454	0.421
CV		3.8	3.18		3.1	2.80
# Points		761	31346		729	31213
# Labs		34	283		33	279

$$U_{meta} = (2 * S_R) + (30\%)$$

$$U_{meta 1} = (2 * 3.18) + 1.91$$

$$U_{meta 1} = 8.27$$

$$U_{meta 2} = (2 * 2.80) + 1.68$$

$$U_{meta 2} = 7.28$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.42\% < U_{\text{meta1}} = 8.27\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



incertidumbre Expandida Objetivo  
para el Nivel 1

**ACEPTADO**

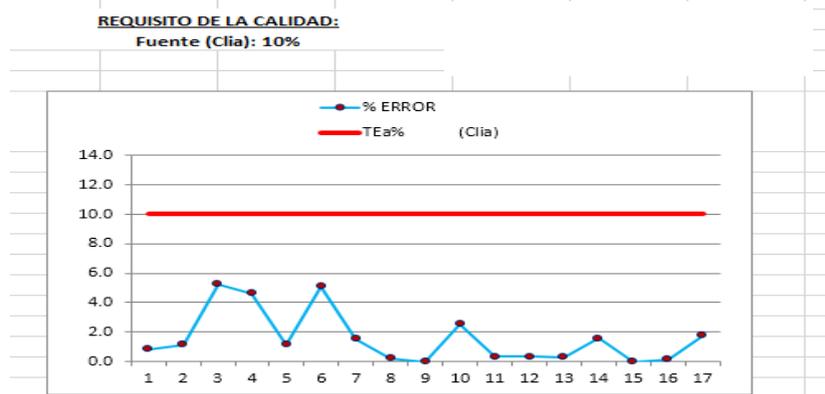
$$U_2 = 5.25\% < U_{\text{meta2}} = 7.28\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



incertidumbre Expandida Objetivo  
para el Nivel 2

**ACEPTADO**



### EXPRESIÓN FINAL

Ejemplo: GLUCOSA 4.1 mmol/L

4.1 mmol/L ----- 100%

X ----- 5.42%

X = 0.22mmol/L

**Srm-Glucosa; colorimétrico (4.1 ± 0.22) mmol/L**

### 3.2 UREA

1. Definición del mensurando:

*S-Urea-colorimétrico*

“Determinación de urea en suero; método basado en la descomposición de la urea por la ureasa produciendo dióxido de carbono y amoníaco, el amoníaco reacciona con el indicador de amoníaco dando lugar a un pigmento.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.96$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.48$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.12$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.16$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.12)^2 + (0.16)^2}$$

$$b = 2.13$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.96)^2 + (2.13)^2}$$

$$u_{c1} = 2.90$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.48)^2 + (2.13)^2}$$

$$u_{c2} = 2.59$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 2.90 \quad U_2 = 2 * 2.59$$

$$U_1 = 5.79 \quad U_2 = 5.18$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CFX (16%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 4.92) + 2.95$$

$$U_{\text{meta} 1} = 12.79$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 4.58) + 2.75$$

$$U_{\text{meta} 2} = 11.91$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.79\% < U_{\text{meta}1} = 12.79\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.18\% < U_{\text{meta}2} = 11.91\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.3 CREATININA

1. Definición del mensurando:

*S-Creatinina-frecuencia a dos puntos*

“Determinación de creatinina en suero; la creatina amidinohidrolasa convierte la creatina en sarcosina y urea. En presencia de sarcosina oxidasa, la sarcosina es oxidada a glicina, formaldehído y peróxido de hidrógeno. La reacción final implica la oxidación catalizada por peroxidasa de un leucoderivado para producir un producto coloreado.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.61$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.35$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 3.92$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.20$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(3.92)^2 + (0.20)^2}$$

$$b = 3.92$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.61)^2 + (3.92)^2}$$

$$u_{c1} = 4.24$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.35)^2 + (3.92)^2}$$

$$u_{c2} = 4.15$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 4.24 \quad U_2 = 2 * 4.15$$

$$U_1 = 8.48 \quad U_2 = 8.29$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (15%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 6.3) + 3.78$$

$$U_{\text{meta} 1} = 16.38$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 4.2) + 2.52$$

$$U_{\text{meta} 2} = 10.92$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 8.48\% < U_{\text{meta}1} = 16.38\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 8.29\% < U_{\text{meta}2} = 10.92\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.4 ÁCIDO ÚRICO

1. Definición del mensurando:

*S-Ácido Úrico-colorimétrico*

“Determinación de ácido úrico en suero; el ácido úrico de la muestra es oxidado en presencia de uricasa para formar alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno oxida un leucoderivado en presencia de peroxidasa para generar un pigmento coloreado.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.41$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.20$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 1.08$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.07$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(1.08)^2 + (0.07)^2}$$

$$b = 1.08$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.41)^2 + (1.08)^2}$$

$$u_{c1} = 1.78$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.20)^2 + (1.08)^2}$$

$$u_{c2} = 1.61$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 1.78 \quad U_2 = 2 * 1.61$$

$$U_1 = 3.56 \quad U_2 = 3.22$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CFX (12%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta}1} = (2 * 3.25) + 1.95$$

$$U_{\text{meta}1} = 8.45$$

$$U_{\text{meta}2} = (2 * 3.52) + 2.11$$

$$U_{\text{meta}2} = 9.15$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 3.56\% < U_{\text{meta}1} = 8.45\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 3.22\% < U_{\text{meta}2} = 9.15\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.5 PROTEÍNAS TOTALES

1. Definición del mensurando:

*S-Proteínas Totales-colorimétrico*

“Determinación de proteínas totales en suero; método basado en la reacción entre la proteína y el tartrato de cobre, dando un compuesto coloreado, el cual es proporcional a la cantidad de proteínas en el suero.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.47$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.61$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.15$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.09$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.15)^2 + (0.09)^2}$$

$$b = 2.15$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.47)^2 + (2.15)^2}$$

$$u_{c1} = 2.60$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.61)^2 + (2.15)^2}$$

$$u_{c2} = 2.69$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 2.60 \quad U_2 = 2 * 2.69$$

$$U_1 = 5.20 \quad U_2 = 5.37$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (10%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 3.37) + 2.02$$

$$U_{\text{meta} 1} = 8.76$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 3.52) + 2.11$$

$$U_{\text{meta} 2} = 9.15$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.20\% < U_{\text{meta} 1} = 8.76\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.37\% < U_{\text{meta} 2} = 9.15\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.6 ALBÚMINA

1. Definición del mensurando:

*S-Albúmina-colorimétrico*

“Determinación de albúmina en suero; método basado en la reacción de la albúmina con el colorante verde bromocresol (BCG). Esta unión da lugar a un desplazamiento de la longitud de onda del máximo de reflectancia del colorante libre.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.86$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.74$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.05$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.14$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.05)^2 + (0.14)^2}$$

$$b = 2.06$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.86)^2 + (2.06)^2}$$

$$u_{c1} = 2.77$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.74)^2 + (2.06)^2}$$

$$u_{c2} = 2.69$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 2.77 \quad U_2 = 2 * 2.69$$

$$U_1 = 5.55 \quad U_2 = 5.39$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (10%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta } 1} = (2 * 5.06) + 3.04$$

$$U_{\text{meta } 1} = 13.16$$

$$U_{\text{meta } 2} = (2 * 6.1) + 3.66$$

$$U_{\text{meta } 2} = 15.86$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.55\% < U_{\text{meta } 1} = 13.16\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.39\% < U_{\text{meta } 2} = 15.86\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.7 ALANINO

#### AMINOTRANSFERASA

1. Definición del mensurando:

*S-Alanino Aminotransferasa-  
multifrecuencia*

“Determinación de alanino aminotransferasa en suero; la alanina aminotransferasa cataliza la transferencia del grupo amino de la L-alanina al  $\alpha$ -cetoglutarato para producir piruvato y glutamato. A continuación, la lactato deshidrogenasa (LDH) cataliza la conversión de piruvato y NADH en lactato y NAD+.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 6.96$$

$$\text{CVPP (S2)} = 2.79$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 6.31$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.42$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(6.31)^2 + (0.42)^2}$$

$$b = 6.33$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(6.96)^2 + (6.33)^2}$$

$$u_{c1} = 9.40$$

$$u_{c2} = \sqrt{(2.79)^2 + (6.33)^2}$$

$$u_{c2} = 6.91$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 9.40 \quad U_2 = 2 * 6.91$$

$$U_1 = 18.81 \quad U_2 = 13.83$$

**Requisito de la calidad:** Fuente BV  
Deseable (27.48%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 13.79) + 8.27$$

$$U_{\text{meta} 1} = 35.85$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 6.33) + 3.80$$

$$U_{\text{meta} 2} = 16.46$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 18.81\% < U_{\text{meta}1} = 35.85\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 13.83\% < U_{\text{meta}2} = 16.46\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.8 ASPARTATO

#### AMINOTRANSFERASA

##### 1. Definición del mensurando:

*S-Aspartato Aminotransferasa-  
multifrecuencia*

“Determinación de aspartato aminotransferasa en suero; el grupo amino de L-aspartato se transfiere al  $\alpha$ -cetoglutarato en presencia de piridoxal-5-fosfato (P-5-P) para producir glutamato y oxalacetato. El oxalacetato formado en la desaminación del L-aspartato es convertido a piruvato y dióxido de carbono por la oxalacetato descarboxilasa. La piruvato oxidasa oxida al piruvato en acetilfosfato y peróxido de hidrógeno. El paso final de la reacción implica la oxidación catalizada por la peroxidasa de un leucoderivado para dar un pigmento coloreado.”

##### 2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 2.46$$

$$\text{CVPP (S2)} = 2.28$$

##### 3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.59$$

##### 4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.24$$

##### 5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.59)^2 + (0.24)^2}$$

$$b = 2.60$$

##### 6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(2.46)^2 + (2.60)^2}$$

$$u_{c1} = 3.58$$

$$u_{c2} = \sqrt{(2.28)^2 + (2.60)^2}$$

$$u_{c2} = 3.46$$

##### 7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 3.58 \quad U_2 = 2 * 3.46$$

$$U_1 = 7.16 \quad U_2 = 6.91$$

**Requisito de la calidad:** Fuente BV  
Deseable (16.96%)

##### 8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 5.61) + 3.37$$

$$U_{\text{meta} 1} = 14.59$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 4.03) + 2.42$$

$$U_{\text{meta} 2} = 10.48$$

##### 9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 7.16\% < U_{\text{meta} 1} = 14.59\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



ACEPTADO

Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

$$U_2 = 6.91\% < U_{\text{meta} 2} = 10.48\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



ACEPTADO

Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

### 3.9 FOSFATASA ALCALINA

1. Definición del mensurando:

*S- Fosfatasa Alcalina-multifrecuencia*

“Determinación de fosfatasa alcalina en suero; la fosfatasa alcalina contenida en la muestra cataliza la hidrólisis del fosfato de p-nitrofenilo a p-nitrofenol en pH alcalino. El p-nitrofenol se difunde, donde se controla mediante espectrofotometría de reflectancia. La frecuencia del cambio en la densidad de reflexión se convierte a actividad enzimática.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 2.93$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.99$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 4.10$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.34$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(4.10)^2 + (0.34)^2}$$

$$b = 4.12$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(2.93)^2 + (4.12)^2}$$

$$u_{c1} = 5.05$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.99)^2 + (4.12)^2}$$

$$u_{c2} = 4.57$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 5.05 \quad U_2 = 2 * 4.57$$

$$U_1 = 10.10 \quad U_2 = 9.14$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (30%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta } 1} = (2 * 7.59) + 4.55$$

$$U_{\text{meta } 1} = 19.73$$

$$U_{\text{meta } 2} = (2 * 6.31) + 3.79$$

$$U_{\text{meta } 2} = 16.41$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 10.10\% < U_{\text{meta } 1} = 19.73\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 9.14\% < U_{\text{meta } 2} = 16.41\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.10 GAMMA A GLUTAMIL

$$b = 2.54$$

#### TRANSFERASA

1. Definición del mensurando:

*S-Gamma Glutamil Transferasa-  
multifrecuencia*

“Determinación de gamma Glutamil transferasa en suero; la GGT cataliza la transferencia de la porción  $\gamma$ -glutamilo de la L- $\gamma$ -glutamil-p-nitroanilida a la glicilglicina, produciendo simultáneamente p-nitroanilina. Se mide la frecuencia de cambio en la densidad de reflectancia y se usa para calcular la actividad enzimática de la GGT.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$CVPP (S1) = 2.16$$

$$CVPP (S2) = 1.03$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$RMS = 2.54$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{sesgo} = 0.14$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.54)^2 + (0.14)^2}$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(2.16)^2 + (2.54)^2}$$

$$u_{c1} = 3.34$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.03)^2 + (2.54)^2}$$

$$u_{c2} = 2.74$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 3.34 \quad U_2 = 2 * 2.74$$

$$U_1 = 6.67 \quad U_2 = 5.49$$

**Requisito de la calidad:** Fuente BV  
Deseable (22.11%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{meta}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{meta 1} = (2 * 4.53) + 2.72$$

$$U_{meta 1} = 11.78$$

$$U_{meta 2} = (2 * 3.59) + 2.15$$

$$U_{meta 2} = 9.33$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 6.67\% < U_{meta1} = 11.78\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.49\% < U_{meta2} = 9.33\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.11 LACTATO DESHIDROGENASA

1. Definición del mensurando:

*S-Lactato Deshidrogenasa-multifrecuencia*

“Determinación de lactato deshidrogenasa en suero; la lactato deshidrogenasa cataliza la conversión de piruvato y NADH en lactato y NAD+. La oxidación del NADH, que se monitoriza por espectrofotometría de reflectancia, se usa para medir la actividad de la lactato deshidrogenasa.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 4.01$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.57$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 3.11$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.34$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(3.11)^2 + (0.34)^2}$$

$$b = 3.13$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(4.01)^2 + (3.13)^2}$$

$$u_{c1} = 5.09$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.57)^2 + (3.13)^2}$$

$$u_{c2} = 3.50$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 5.09 \quad U_2 = 2 * 3.50$$

$$U_1 = 10.17 \quad U_2 = 7.00$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (20%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta } 1} = (2 * 5.65) + 3.39$$

$$U_{\text{meta } 1} = 14.69$$

$$U_{\text{meta } 2} = (2 * 3.38) + 2.03$$

$$U_{\text{meta } 2} = 8.79$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 10.17\% < U_{\text{meta } 1} = 14.69\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 7.00\% < U_{\text{meta } 2} = 8.79\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.12 AMILASA

1. Definición del mensurando:

*S-Amilasa-frecuencia a dos puntos*

“Determinación de amilasa en suero; la amilasa presente en la muestra cataliza la hidrólisis de este almidón coloreado (colorante unido covalentemente a amilopectina) en azúcares coloreados más pequeños, los cuales son medidos”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 4.15$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.79$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 1.87$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.51$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(1.87)^2 + (0.51)^2}$$

$$b = 1.94$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(4.15)^2 + (1.94)^2}$$

$$u_{c1} = 4.58$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.79)^2 + (1.94)^2}$$

$$u_{c2} = 2.64$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 4.58 \quad U_2 = 2 * 2.64$$

$$U_1 = 9.15 \quad U_2 = 5.27$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (30%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 9.44) + 5.66$$

$$U_{\text{meta} 1} = 24.54$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 4.95) + 2.97$$

$$U_{\text{meta} 2} = 12.87$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 9.15\% < U_{\text{meta} 1} = 24.54\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



ACEPTADO

Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

$$U_2 = 5.27\% < U_{\text{meta} 2} = 12.87\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



ACEPTADO

Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

### 3.13 COLESTEROL TOTAL

$$b = 3.02$$

1. Definición del mensurando:

*S-Colesterol Total-colorimétrico*

“Determinación de colesterol total en suero; el tensioactivo Triton X-100 (TX100) ayuda a disociar el colesterol y los ésteres de colesterol de los complejos de lipoproteínas presentes en la muestra. La hidrólisis de los ésteres de colesterol a colesterol es catalizada por el éster de colesterol hidrolasa. Después, el colesterol libre es oxidado en presencia de colesterol oxidasa para formar colesteno y peróxido de hidrógeno. Por último, el peróxido de hidrógeno se oxida a un leucoderivado en presencia de peroxidasa para producir un colorante.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$CVPP (S1) = 1.43$$

$$CVPP (S2) = 1.38$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$RMS = 3.02$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{sesgo} = 0.15$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(3.02)^2 + (0.15)^2}$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.43)^2 + (3.02)^2}$$

$$u_{c1} = 3.34$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.38)^2 + (3.02)^2}$$

$$u_{c2} = 3.32$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 3.34 \quad U_2 = 2 * 3.32$$

$$U_1 = 6.69 \quad U_2 = 6.64$$

**Requisito de la calidad:** Fuente AAB (10%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{meta}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{meta 1} = (2 * 3.48) + 2.09$$

$$U_{meta 1} = 9.05$$

$$U_{meta 2} = (2 * 4.62) + 2.77$$

$$U_{meta 2} = 12.01$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 6.69\% < U_{meta1} = 9.05\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 6.64\% < U_{meta2} = 12.01\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.14 TRIGLICÉRIDOS

#### 1. Definición del mensurando:

*S-Triglicéridos-colorimétrico*

“Determinación de triglicéridos en suero; El tensioactivo Triton X-100 ayuda a disociar los triglicéridos de los complejos de lipoproteínas presentes en la muestra. A continuación las moléculas de triglicéridos son hidrolizadas por la lipasa para producir glicerol y ácidos grasos. El glicerol se difunde donde es fosforilado por el glicerol cinasa en presencia de trifosfato de adenosina (ATP). Después, y en presencia de L- $\alpha$ -glicerol-fosfato oxidasa, el L- $\alpha$ -glicerofosfato es oxidado a fosfato de dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno. La reacción última implica la oxidación de un leucoderivado por el peróxido de hidrógeno catalizada mediante peroxidasa para producir un colorante.”

#### 2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.27$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.34$$

#### 3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 3.83$$

#### 4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.18$$

#### 5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(3.83)^2 + (0.18)^2}$$

$$b = 3.83$$

#### 6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.27)^2 + (3.83)^2}$$

$$u_{c1} = 4.04$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.34)^2 + (3.83)^2}$$

$$u_{c2} = 4.06$$

#### 7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 4.04 \quad U_2 = 2 * 4.06$$

$$U_1 = 8.07 \quad U_2 = 8.12$$

**Requisito de la calidad:** Fuente AAB (25%)

#### 8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 3.78) + 2.27$$

$$U_{\text{meta} 1} = 9.83$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 4.2) + 2.52$$

$$U_{\text{meta} 2} = 10.92$$

#### 9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 8.07\% < U_{\text{meta}1} = 9.83\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 8.12\% < U_{\text{meta}2} = 10.92\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.15 CK TOTAL

#### 1. Definición del mensurando:

“Determinación de creatinina quinasa en suero; la creatina cinasa cataliza la conversión del fosfato de creatina y de ADP a creatina y ATP. En presencia de glicerol cinasa (GK), el glicerol es fosforilado a L- $\alpha$ -glicerofosfato por la ATP. La oxidación del L- $\alpha$ -glicerofosfato a fosfato de dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno se produce en presencia de L- $\alpha$ -glicerofosfato oxidasa ( $\alpha$ -GPO). Por último, el peróxido de hidrógeno oxida al leucoderivado en presencia de peroxidasa para formar un colorante.”

#### 2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 3.52$$

$$\text{CVPP (S2)} = 2.84$$

#### 3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 4.60$$

#### 4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.77$$

#### 5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(4.60)^2 + (0.77)^2}$$

$$b = 4.66$$

#### 6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(3.52)^2 + (4.66)^2}$$

$$u_{c1} = 5.84$$

$$u_{c2} = \sqrt{(2.84)^2 + (4.66)^2}$$

$$u_{c2} = 5.46$$

#### 7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 5.84 \quad U_2 = 2 * 5.46$$

$$U_1 = 11.69 \quad U_2 = 10.93$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CLIA (30%)

#### 8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 9.31) + 5.59$$

$$U_{\text{meta} 1} = 24.21$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 8.64) + 5.18$$

$$U_{\text{meta} 2} = 22.46$$

#### 9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 11.69\% < U_{\text{meta} 1} = 24.21\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 8.64\% < U_{\text{meta} 2} = 22.46\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.16 MAGNESIO

1. Definición del mensurando:

*S-Magnesio-colorimétrico*

“Determinación de magnesio en suero; el magnesio (libre y unido a proteínas) de la muestra reacciona entonces con el colorante formarán que se encuentra en la capa reactiva; la elevada afinidad del colorante por el magnesio disocia a éste de la unión a proteínas. El complejo magnesio-colorante resultante provoca un desplazamiento en el máximo de absorción del colorante. La cantidad de complejo colorante formado es proporcional a la concentración de magnesio presente en la muestra y se determina mediante densidad de reflexión.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.82$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.29$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.31$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.36$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.31)^2 + (0.36)^2}$$

$$b = 2.34$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “u<sub>c</sub>”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.82)^2 + (2.34)^2}$$

$$u_{c1} = 2.96$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.29)^2 + (2.34)^2}$$

$$u_{c2} = 2.67$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 2.96 \quad U_2 = 2 * 2.67$$

$$U_1 = 5.92 \quad U_2 = 5.34$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CFX (12%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre (U<sub>meta</sub>) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 5.05) + 3.03$$

$$U_{\text{meta} 1} = 13.13$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 3.85) + 2.31$$

$$U_{\text{meta} 2} = 10.01$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.92\% < U_{\text{meta} 1} = 13.13\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.34\% < U_{\text{meta} 2} = 10.01\%$$

Estimación de la incertidumbre Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para el Nivel 2

ACEPTADO

### 3.17 FÓSFORO

1. Definición del mensurando:

*S-Fósforo-colorimétrico*

“Determinación de fósforo en suero; el análisis se basa en la reacción del fosfato inorgánico con molibdato de amonio para formar un complejo de fosfomolibdato de amonio a pH ácido. El sulfato de p-metilaminofenol, un reductor orgánico, reduce el complejo formándose un cromóforo azul de heteropolimolibdeno estable. El fósforo de la muestra forma un complejo con el molibdato de amonio. Este complejo es reducido por el sulfato de p-metilaminofenol dando un complejo azul.”

2. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error aleatorio “S”

$$\text{CVPP (S1)} = 1.27$$

$$\text{CVPP (S2)} = 1.30$$

3. Estimación del “Sesgo”

$$\text{RMS} = 2.21$$

4. Estimación de la incertidumbre asociada a la estimación del sesgo “usesgo”

$$u_{\text{sesgo}} = 0.16$$

5. Estimación del componente de incertidumbre asociado al error sistemático “b”

$$b = \sqrt{(2.21)^2 + (0.16)^2}$$

$$b = 2.22$$

6. Estimación de la incertidumbre combinada “ $u_c$ ”

$$u_{c1} = \sqrt{(1.27)^2 + (2.22)^2}$$

$$u_{c1} = 2.56$$

$$u_{c2} = \sqrt{(1.30)^2 + (2.22)^2}$$

$$u_{c2} = 2.57$$

7. Estimación de la incertidumbre expandida “U”

$$U_1 = 2 * 2.56 \quad U_2 = 2 * 2.57$$

$$U_1 = 5.11$$

$$U_2 = 5.14$$

**Requisito de la calidad:** Fuente CFX (12%)

8. Estimación de la meta de incertidumbre ( $U_{\text{meta}}$ ) para el procedimiento de medida evaluado

$$U_{\text{meta} 1} = (2 * 4.2) + 2.52$$

$$U_{\text{meta} 1} = 10.92$$

$$U_{\text{meta} 2} = (2 * 3.67) + 2.20$$

$$U_{\text{meta} 2} = 9.54$$

9. Comparar la incertidumbre obtenida del procedimiento contra su meta de incertidumbre y generar conclusiones

$$U_1 = 5.11\% < U_{\text{meta} 1} = 10.92\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 1



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 1

ACEPTADO

$$U_2 = 5.14\% < U_{\text{meta} 2} = 9.54\%$$

Estimación de la incertidumbre  
Expandida para el Nivel 2



Incertidumbre Expandida Objetivo para  
el Nivel 2

ACEPTADO