



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

INCERTIDUMBRE PARA 10 ANALITOS DE BIOQUÍMICA CON ENFOQUE TOP DOWN EN UN HOSPITAL DE LIMA 2022

Línea de investigación:
Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autora

Ramos Vega, Grescia Pierinna

Asesor(a)

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

ORCID: 0000-0003-4010-4042

Jurado

Astete Medrano, Delia Jessica

Rivas Cárdenas, Arturo Alexander

Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima - Perú

2024

INCERTIDUMBRE PARA 10 ANALITOS DE BIOQUÍMICA CON ENFOQUE TOP DOWN EN UN HOSPITAL DE LIMA 2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

www.inacal.gob.pe

Fuente de Internet

2%

2

repositorio.unfv.edu.pe

Fuente de Internet

2%

3

docplayer.es

Fuente de Internet

1%

4

docobook.com

Fuente de Internet

1%

5

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

6

edoc.pub

Fuente de Internet

1%

7

www.researchgate.net

Fuente de Internet

<1%

8

revista.microbiologos.cr

Fuente de Internet

<1%

9

doku.pub

Fuente de Internet



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

INCERTIDUMBRE PARA 10 ANALITOS DE BIOQUÍMICA CON ENFOQUE TOP DOWN EN UN HOSPITAL DE LIMA 2022

Línea de Investigación:
Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autor(a)

Ramos Vega, Grescia Pierinna

Asesor(a)

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

ORCID: 0000-0003-4010-4042

Jurado

Astete Medrano, Delia Jessica
Rivas Cárdenas, Arturo Alexander
Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima – Perú
2024

Título: Incertidumbre para 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un hospital de Lima 2022

Autora: Ramos Vega, Grescia Pierinna

Asesora

Dra.: Cleofe del Pilar Yovera Ancajima

Dedicatoria

A mi papá que con cada frase policial supo darme ánimos suficientes para culminar este trabajo con éxito.

A mi mamá que con su resiliencia no me dejó rendir y mantuvo mi optimismo a flote.

A mi querido hermanito para quien soy su modelo a seguir.

Finalmente dedico esta tesis a los amantes de la calidad, que sin duda comprenden que calidad es sinónimo de crecimiento.

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Cleofe del Pilar Yovera Ancajima, que en su calidad de asesora supo guiarme, gracias por su paciencia y por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable.

Gracias a mis padres que han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Gracias por ser quienes son y por creer en mí.

Mi mayor agradecimiento a la Dra. María Muñoz y el Lic. TM Pedro Mengolé quienes con su orientación desde el internado me enriquecieron con sus conocimientos. Gracias interminablemente por darme tan voluntariamente su tiempo y esfuerzo. Sepan que su dedicación por guiarme nunca ha pasado desapercibida.

ÍNDICE

Resumen.....	13
Abstract	
I. Introducción.....	1
1.1 Descripción y formulación del problema	2
1.1.1 Pregunta General.....	3
1.1.2 Preguntas específicas.	3
1.2 Antecedentes.....	4
1.3 Objetivos.....	8
1.3.1 Objetivo General.....	8
1.3.2 Objetivos específicos.	9
1.4 Justificación.....	9
II. Marco teórico	13
2.1 Bases teóricas del tema de investigación.....	13
III. Método.....	36
3.1 Tipo de investigación	36
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	36
3.3 Variables	36
3.4 Población y muestra	38
3.5 Instrumentos	38
3.6 Procedimientos	39
3.7 Análisis de datos.....	54

IV. Resultados	55
V. Discusión de resultados.....	69
VI. Conclusiones.....	71
VII. Recomendaciones	73
VII. Referencias.....	75
VIII. Anexos.....	80

ANEXOS

ANEXO A: Matriz de consistencia.....	81
ANEXO B: Plantilla elaborada en Microsoft Excel para la definición del mensurando	82
ANEXO C: Plantilla elaborada para la recolección de datos del Programa de evaluación externa de la calidad en estimación del subcomponente sistemático, $u(C_{ref})$ en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR53	83
ANEXO D: Plantilla elaborada para la recolección de datos del Programa de evaluación externa de la calidad y estimación del componente sistemático en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR53.....	84
ANEXO E: Plantilla elaborada para la recolección de datos del control de calidad interno y estimación del componente aleatorio en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537.....	85
ANEXO F: Plantilla elaborada para la estimación de la incertidumbre combinada y expandida en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537	86
ANEXO G: Plantilla elaborada para la estimación de los límites tolerables de incertidumbre en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: $CV_{Rw}\%$ mensual para glucosa en suero en mg/dL.....	40
Tabla 2: Resumen de los cálculos para $u(Rw)$ de glucosa en suero en mg/dL.....	42
Tabla 3: Datos para el cálculo de $u(cref)$ mensual para glucosa en suero en mg/dl.....	43
Tabla 4: $u(Cref)$ de cada participación en el control externo de calidad para glucosa en suero en mg/dL.....	46
Tabla 5: $DEV\%$ de cada participación en el control externo de calidad para glucosa en suero en mg/dl	47
Tabla 6: Resumen de los cálculos para $u(Bias\%)$ de glucosa en suero en mg/dL	49
Tabla 7: Valores de N_g y $CV\%g$ para glucosa en suero en mg/dL	52
Tabla 8: Valores de $N_g * CV\%g$ para glucosa en suero en mg/dl	52
Tabla 9: $\sum N_g$ y $\sum (N_g * CV\%g)$ para glucosa en suero en mg/dl	52
Tabla 10: Especificación de cada mensurando incluido en el presente estudio	55
Tabla 11 Estimación del componente aleatorio de incertidumbre $u(Rw)$ para cada mensurando	56
Tabla 12: Estimación del componente sistemático de la incertidumbre $u(Bias)$ para cada mensurando	57
Tabla 13: Estimación de la incertidumbre combinada (u_c) para cada mensurando.....	58
Tabla 14: Estimación la incertidumbre expandida (U) para cada mesurando	59
Tabla 15 Estimación de los límites tolerables de incertidumbre (U_{tg}) para cada mensurando ...	61

Tabla 16: Criterio de aceptabilidad luego de la comparación de la incertidumbre obtenida frente al Utg	61
Tabla 17: Expresión final de la incertidumbre para albúmina en suero en g/dl.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de causa y efecto para la incertidumbre de la medición de.	23
Figura 2: <i>Proporción de mensurando aceptables e inaceptables de acuerdo a la incertidumbre obtenida</i>	62
Figura 3: <i>Expresión final de la incertidumbre para albúmina en suero en g/dl</i>	64
Figura 4: <i>Expresión final de la incertidumbre para Transaminasa Glutámico Pirúvica en suero en U/l</i>	64
Figura 5: <i>Expresión final de la incertidumbre para amilasa en suero en U/l</i>	65
Figura 6: <i>Expresión final de la incertidumbre para Transaminasa Glutámico Oxalacética en suero en U/l</i>	65
Figura 7: <i>Expresión final de la incertidumbre para bilirrubina total en suero en mg/dl</i>	66
Figura 8.: <i>Expresión final de la incertidumbre para colesterol en suero en mg/dl</i>	66
Figura 9: <i>Expresión final de la incertidumbre para CK en suero en U/l</i>	67
Figura 10: <i>Expresión final de la incertidumbre para creatinina en suero en mg/dl</i>	67
Figura 11: <i>Expresión final de la incertidumbre para Gamma glutamil transferasa en suero en U/l</i>	68
Figura 12: <i>Expresión final de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl</i>	68

RESUMEN

La presente tesis se desarrolló con el objetivo de estimar la incertidumbre de 10 analitos en el servicio de bioquímica en un Hospital de Lima en el 2022. Se aplicó un enfoque Top Down empleando lineamientos del modelo de aproximación Nordtest TR537. De forma retrospectiva fueron recolectados los datos de 11 informes de participación del laboratorio en eventos del programa de evaluación externa de la calidad RIQAS del año 2022 así como también, datos del control de calidad interno registrados por el laboratorio en su bitácora de seguimiento de enero a noviembre del mismo año para los analitos: albúmina, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), amilasa, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), bilirrubina total, colesterol, CK total, creatinina, gamma glutamil transferasa (GGT), y glucosa. Como resultado, se obtuvo los valores de incertidumbre para cada analito respectivamente: 7.5%, 14%, 9.3%, 7.5%, 11.7%, 7.8%, 10.3%, 5.9%, 7.4%, 6.9%, estos fueron enfrentados con sus respectivos límites tolerables de incertidumbre, con ello se observó que la incertidumbre de un analito, transaminasa glutámica oxalacética, superó dichos límites indicando un menor nivel de calidad frente a los demás analitos de este estudio que mostraron incertidumbres aceptables. Con la facilidad que se tuvo para el análisis de los datos, se concluyó que se puede estimar la incertidumbre de medida en los laboratorios clínicos de manera rápida y sencilla utilizando los lineamientos del modelo de aproximación Nordtest TR537, así cumplir con estándares de acreditación y además el laboratorio podrá describir el desempeño de cada prueba en el laboratorio con este indicador clave.

Palabras clave: Incertidumbre, top down, Nordtest TR537, incertidumbre objetivo

ABSTRACT

This present thesis was developed with the aim of estimating the uncertainty of 10 analytes in the biochemistry service in a Hospital in Lima in 2022. A Top Down approach was applied using guidelines from the Nordtest TR537 approximation model. Retrospectively, data were collected from the 11 reports of the laboratory's participation in events of the RIQAS external quality assessment program in 2022, as well as internal quality control data recorded by the laboratory in its follow-up logbook from January to November of the same year for the analytes: albumin, glutamic pyruvic transaminase (GPT), amylase, glutamic oxalacetic transaminase (TGO), total bilirubin, cholesterol, total CK, creatinine, gamma glutamyl transferase (GGT), and glucose. As a result, the uncertainty values were obtained for each analyte respectively: 7.5%, 14%, 9.3%, 7.5%, 11.7%, 7.8%, 10.3%, 5.9%, 7.4%, 6.9%, these were compared with their respective uncertainty target, with this it observed that the uncertainty of one analyte, glutamic oxalacetic transaminase, exceeded these limits indicating a lower level of quality compared to the other analytes of this study that showed acceptable uncertainties. With the ease of data analysis, conclusions are that measurement uncertainty can be estimated in clinical laboratories quickly and easily using the guidelines of the Nordtest TR537 approximation model, thus fulfilling accreditation standards additionally the laboratory will be able to describe the performance of each test in the laboratory with this indicator key.

Key words: Uncertainty, top down, Nordtest TR537, uncertainty target

I. INTRODUCCIÓN

Los laboratorios son un sistema complejo que implica muchos pasos de actividades y muchas personas, quienes a diario buscan que los resultados emitidos tengan un alto grado de fiabilidad, exactitud y puntualidad, para ello es necesario realizar todos los procesos y procedimientos de la mejor manera posible.

La Organización Mundial de la Salud tiene a disposición del público el Manual de Sistema de Gestión de la Calidad en los Laboratorio, en el cual describe la importancia del uso de herramientas de control de calidad y su adecuada interpretación. Manifiesta además que las pruebas cuantitativas están sujetas a variaciones, por ende, contienen una incertidumbre respecto al valor real y a medida que los procedimientos en el laboratorio sean más precisos, menor será la incertidumbre presentada. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016)

El Comité Técnico de Acreditación de Laboratorios Clínicos, instancia que se encarga de la política y gestión de la acreditación en Perú, señala “que más del 80% de las decisiones médicas se basan en datos proporcionados por un laboratorio clínico, por lo cual estos resultados se emplean para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades” debido a esto, los laboratorios tienen como finalidad brindar resultados oportunos y confiables para los usuarios. Pero debemos tener en cuenta que ninguna medición es exacta y que todo sistema de medición está propenso a tener errores de medida que deben ser identificados, controlados y reducidos por el laboratorio.(Figuerola, 2017)

1.1 Descripción y formulación del problema

Actualmente el INACAL cuenta con 99 Normas Técnicas Peruanas relacionadas a la salud; servicios de calibración y también con el Programa de Acreditación de Laboratorios Clínicos que permitirá que se trabajen con estándares de calidad que generen confianza en los resultados de sus análisis, “este tema representa un desafío tremendo pues de acuerdo al último estudio realizado por INACAL solo el 10% de ellos cuentan con sistemas de gestión de calidad”. Frente a la situación de otros países, el nuestro se aleja mucho. (Instituto Nacional de Calidad [INACAL], 2017)

Dentro de los requisitos indispensables para implementar el proceso de acreditación, se incluye el identificar las principales fuentes de incertidumbre que intervienen en los análisis, sin embargo, la mayoría de los laboratorios considera este proceso muy trabajoso ya que se deben describir y calcular cada fuente que contribuya a la incertidumbre, este proceso puede llegar a ser relativamente sencillo o extremadamente complejo dependiendo de la aproximación escogida. La Norma Técnica Peruana NTP-ISO 15189 versión 2022, establece en el apartado 7.3.4 que “La incertidumbre de medida de los valores medidos se debe evaluar y mantener para su uso previsto, cuando sea pertinente. La incertidumbre de medida se debe comparar con las especificaciones de desempeño y se debe documentar.”; además de ello, entre los documentos específicos que INACAL solicita a los laboratorios para su acreditación se encuentra la “Directriz para la estimación y expresión de la incertidumbre de la medición en laboratorios clínicos”, y nos dice que todo laboratorio deberá estimar la incertidumbre para todo método de análisis cuantitativo.

Cabe resaltar que los laboratorios clínicos tienen la responsabilidad de demostrar que pueden aplicar los procedimientos de análisis ya validado por el fabricante, previo a su uso y bajo las condiciones del laboratorio, por ello se ha visto por conveniente que los estudios de verificación

deben incluir la estimación de parámetros como la precisión, veracidad, linealidad, límites inferiores, intervalos de referencia e incertidumbre de medida; y esto no solo para aquellos laboratorio clínicos ya acreditados, sino también aquellos que aspiren a una acreditación así como también todos los laboratorios que busquen mejorar sus procesos analíticos.

Es en esa búsqueda de facilitar la estimación de la incertidumbre que este trabajo se centra, en poder dar a conocer a los profesionales del laboratorio clínico que estimar la incertidumbre puede llegar a ser muy sencillo y que existen fuentes bibliográficas para llevar a cabo dicha estimación. En el desarrollo de este trabajo se dará a conocer uno de los modelos de aproximación frecuentemente usada en diferentes laboratorios a nivel mundial para dicho propósito

1.1.1 *Pregunta General.*

¿Cuál será el valor de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022?

1.1.2 *Preguntas específicas.*

¿Cuál es el procedimiento para la estimación de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022?

¿Cuáles son los valores estimados para las componentes de incertidumbre sistemático y aleatorio para 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022?

¿Cuál es la relación que existe entre las incertidumbres para los 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 y sus límites tolerables de aceptabilidad?

1.2 Antecedentes

(Kilincekaya y Turhan, 2022) En su estudio titulado “Evaluation of Measurement Uncertainties of Immunoassays Analytes According to Biological Variation Databases” el objetivo fue calcular la incertidumbre de medida de diecinueve analitos de inmunoensayo en el laboratorio de bioquímica y evaluar la compatibilidad de estas medidas con los diferentes objetivos de calidad analítica derivados de variación biológica. Se incluyeron los datos de control de calidad interno y externo de los analitos entre agosto de 2017 y enero de 2018 y la metodología empleada para el cálculo de la incertidumbre fue la guía NORDTEST. Después de llevar a cabo el cálculo de la incertidumbre de medida, se observó que la incertidumbre de FT4 era más alto que su TEa (Error analítico total permitido); concluyendo que los rendimientos de calidad analítica de los analitos incluidos en el estudio resultaron suficientes en el laboratorio estudiado.

(Tan et al., 2022) Desarrolló el artículo de investigación “A practical approach example to measurement uncertainty: Evaluation of 26 immunoassay parameters” con el objetivo de comparar diferentes sugerencias con respecto al cálculo de las incertidumbres de medición de los inmunoensayos como hormonas de fertilidad, pruebas de concentración de drogas, marcadores cardíacos, pruebas de función tiroidea y marcadores tumorales. Realizó el cálculo de la incertidumbre de acuerdo con el enfoque Top Down según la guía Nordtest, utilizando resultados de evaluación de calidad interna y externa. Al término del estudio, los cálculos mostraron que 13 de 26 parámetros cumplieron con los requisitos de calidad. El valor de incertidumbre más alto, con un 28%, correspondió a la prueba del antígeno de cáncer 19-9. El valor más bajo fue calculado para prolactina con 8.3. Concluyendo que el concepto de incertidumbre de medida juega un papel importante en el desempeño de la calidad total del laboratorio y debe ser seguido por los expertos del laboratorio clínico en ciertos intervalos de tiempo.

(Zumbado y Leiva, 2021) Realizó un estudio *“Uso de la incertidumbre de medida por medio del método Nordtest en el laboratorio clínico”*, con el objetivo de estimar la incertidumbre de medida para siete diferentes analitos de uso diario analizados en el analizador Beckman Coulter™ AU 680 en una clínica de Costa Rica siguiendo las pautas del modelo Nordtest TR537, así como definir un requisito de desempeño para cada una de estas por medio de la Utarget. Para la ejecución de este estudio se utilizaron los datos diarios de dos niveles de control interno de calidad y datos del control de calidad de las últimas seis encuestas del Randox Internacional Quality Assessment Scheme (RIQAS) correspondientes al periodo comprendido entre abril y junio del año 2020. Luego de obtener los resultados se concluyó que el uso del modelo Nordtest TR537 es un método recomendable para la estimación de la incertidumbre de medida dada la facilidad de su implementación.

(Martinello et al., 2020) con el propósito de comparar tres enfoques de Top down diferentes para la estimación de la incertidumbre y sugerir cuál de estos enfoques podría ser la opción más adecuada para el uso de rutina en los laboratorios clínico, realizó el estudio titulado *“The top-down approach to measurement uncertainty: ¿which formula should we use in laboratory medicine?”*, utilizando pruebas de competencia (PT) y programas de esquema de control de calidad interno entre laboratorios (IQCS). La incertidumbre del sesgo, la incertidumbre combinada y expandida se estimaron utilizando los enfoques de Nordtest, Eurolab y Cofrac. Como resultado, las estimaciones de incertidumbre expandida se encontraron entre 18,9 y 40,4 %, 18,2 y 22,8 %, 9,3 y 20,9 % y 7,1 y 18,6 % para el antígeno del cáncer (CA) 19-9, testosterona, fosfatasa alcalina (ALP) y creatinina, respectivamente. Los valores permisibles para MU y error total oscilaron entre 16,0 y 46,1 %, 13,1 y 21,6%, 10,7 y 26,2 % y 7,5 y 17,3 %, respectivamente. Concluyendo que el enfoque de Cofrac mostró las mayores incertidumbres, seguido de Eurolab y Nordtest. Sin

embargo, el enfoque de Eurolab requiere mediciones adicionales para obtener datos de incertidumbre. En resumen, se encontró que el enfoque Nordtest que utiliza datos IQCS es la fórmula más práctica.

(Çubukçu et al., 2019) Llevó a cabo el estudio titulado, “*Uncertainty of measurement for 14 immunoassay analytes: application to laboratory result interpretation*” se desarrolló con el objetivo de investigar la incertidumbre de medición de 14 analitos de inmunoensayo, compararlos con diferentes objetivos de calidad y utilizarlos en la interpretación de resultados. Para la metodología se utilizó datos de control de calidad internos y externos mediante el método Nordtest. Luego de realizar el estudio, el autor obtuvo que la incertidumbre de medición de TSH, estradiol, LH, progesterona, prolactina y vitamina B12 se encontraban dentro de los límites permisibles definidos; por otro lado, el cortisol, DHEAS, FSH, testosterona y folato no cumplieron con los límites de especificación. Como conclusión el autor sugiere a los laboratorios que informen a los médicos sobre las pruebas con incertidumbres altas para ayudarlos a realizar el diagnóstico clínico correcto.

(Bignone et al., 2019) Realizó el estudio “Evaluación del comportamiento en términos de error total y 6 Sigma y estimación de la incertidumbre de medida de 16 magnitudes de bioquímica clínica”, cuyo objetivo fue evaluar el comportamiento analítico de 16 métodos a través del cálculo del ET y del 6Sigma, así como estimar la U mediante un modelo de aproximación según la guía Nordtest. En este estudio se utilizaron datos del control interno (CCI) y del control externo de calidad (EQA). Los 16 métodos presentaron un desempeño aceptable siendo los valores de ET obtenidos menores a los ETa propuestos y sus 6 Sigma ≥ 3 de acuerdo con lo deseado. Tres métodos presentaron valores de 6 Sigma entre 3 y 4 Sigma, 2 métodos presentaron valores entre 4 y 5 Sigma, 5 presentaron valores entre 5 y 6 Sigma; y 6 presentaron un 6 Sigma mayor que 6,

concluyendo que la incertidumbre asociada a cada determinación aporta información complementaria sobre el intervalo de valores en el que se encuentra el valor verdadero.

(Rigo-Bonnin et al., 2018) En su manuscrito publicado en la Revista Clinical Biochemistry, cuyo título fue “Different top-down approaches to estimate measurement uncertainty of whole blood tacrolimus mass concentration values” El objetivo se basó en estimar la incertidumbre de medida para la concentración de tacrolimus en sangre entera obtenidos por UHPLC-MS/MS utilizando dos enfoques Top Down: el modelo de aproximación de un solo laboratorio y el modelo de pruebas de competencia. Para el enfoque de validación de laboratorio único, estimó las incertidumbres asociadas a la imprecisión intermedia (utilizando datos de control de calidad interno a largo plazo) y el sesgo (utilizando un material de referencia certificado) y con respecto al segundo modelo de aproximación, la incertidumbre fue estimada considerando datos de calidad interna y esquemas de control externo. En los resultados obtenidos con el enfoque de validación de laboratorio único, las pruebas de competencia utilizando esquemas de control de calidad internos y externos fueron 11.8 %, 13.2 % y 13.0 %, respectivamente. Después de realizar los dos enfoques Top Down, observó que los resultados de incertidumbre eran bastante similares. Este hecho confirmaría que cualquiera de los dos enfoques podría usarse para estimar la medición incertidumbre de los valores de concentración de tacrolimus en sangre total en laboratorios clínicos.

(Qin et al., 2018) En su estudio titulado “*Uncertainty evaluation in clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation analytes using only external quality assessment data*” se incluyó 142 laboratorios que participan en los esquemas de pruebas de aptitud y evaluación externa de calidad (PT / EQA) del Centro de Laboratorio Clínico de Beijing (BCCL), donde la incertidumbre expandida se calculó utilizando un factor de cobertura de $k = 2$ para un intervalo de

confianza del 95%. Toda la reproducibilidad, el método y los sesgos de laboratorio provienen de los datos de PT / EQA, concluyendo que el uso de estos datos, cuando está disponible, proporciona un medio eficaz para estimar las incertidumbres asociadas con las mediciones cuantitativas. De este modo, los laboratorios médicos pueden calcular sus propias MU.

(Salazar, 2018) En su tesis para optar el título profesional “Estimación de incertidumbre de medida para mensurandos del laboratorio de bioquímica del INEN 2016”, su objetivo fue estimar la incertidumbre para 17 analitos de bioquímica utilizando datos del control de calidad interno y programa de evaluación externa de la calidad en un periodo de 12 meses. 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, detallados de la siguiente manera, analito- U_1 - U_2 expresados en porcentaje: glucosa ($U_1=5.42\%$)- ($U_2=5.25\%$), urea ($U_1=5.79\%$) - ($U_2=5.18\%$), creatinina ($U_1=8.48\%$) - ($U_2=8.29\%$), ácido úrico($U_1=3.56\%$) - ($U_2=3.22\%$), proteínas totales ($U_1=5.20\%$) - ($U_2=5.37\%$), albúmina ($U_1=5.55\%$) - ($U_2=5.39\%$), ALT ($U_1=18.18\%$) - ($U_2=13.83\%$), AST ($U_1=7.6\%$) - ($U_2=6.91\%$), fosfatasa alcalina ($U_1=10.10\%$) - ($U_2=9.14\%$), GGT ($U_1=6.67\%$) - ($U_2=5.49\%$), LDH ($U_1=10.17\%$) - ($U_2=7\%$), amilasa ($U_1=9.15\%$) - ($U_2=5.27\%$), colesterol total ($U_1=6.69\%$) - ($U_2=6.64\%$), triglicéridos ($U_1=8.07\%$) - ($U_2=8.12\%$), CK total ($U_1=11.69\%$) - ($U_2=10.93\%$) y magnesio ($U_1=5.92\%$) - ($U_2=5.34\%$)

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Estimar la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022

1.3.2 Objetivos específicos.

OE1: Ejecutar el procedimiento para el cálculo de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022.

OE2: Estimar los valores para los componentes de incertidumbre sistemático y aleatorio para 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022.

OE3: Establecer la relación entre las incertidumbres de los 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 frente a sus límites tolerables de incertidumbre.

1.4 Justificación

El propósito de este estudio es generar reflexión sobre cuán informados y relacionados están los profesionales que laboran en los laboratorios clínicos, acerca del concepto de incertidumbre, su cálculo y reporte. Existen guías y normas que tienen directrices generales para la estimación de la incertidumbre, este es el caso de la Guía ISO GUM, que es un modelo matemático y considera el aporte de cada variable. Este modelo no es sencillo y su introducción en el laboratorio clínico puede ser compleja. En consecuencia se han desarrollado modelos empíricos que se basan en el desempeño del procedimiento de medida como un todo, utilizando datos a los cuales el laboratorio puede acceder con mayor facilidad, algunos ejemplos de estos modelos empíricos están plasmados en las guías EURACHEM, Nordtest TR₅₃₇ y la guía de la CLSI-EP29 que abordan específicamente los procedimientos cuantitativos, en ese sentido se atribuye la importancia de que estos modelos de estimación de la incertidumbre deben ser conocidos por los profesionales que laboran en el laboratorio.

INACAL a mediados del 2018 ha renovado la presentación de “DIRECTRIZ PARA LA VERIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS CUANTITATIVOS EN LOS

LABORATORIOS CLÍNICOS” en el cuál no solo nos menciona que la estimación de la incertidumbre de la medición deberá ser cuantificada para todos los métodos cuantitativos, sino que también nos muestra una manera sencilla de poder estimar la incertidumbre de medida y resolver las posibles dudas que puedan tener los profesionales del laboratorio al respecto. El enfoque “top down” es el que presenta este documento, la aplicación de sencilla este enfoque para este estudio busca fomentar que los laboratorios clínicos a nivel nacional sigan esta metodología para la estimación de la incertidumbre la cual deberá estar documentada, y contar con criterios de revisiones periódicas. El desarrollo de este estudio no solo contribuirá a conocer y comprender la definición, componentes y el cálculo de incertidumbre; sino que se consideraría una base a tomar en cuenta como referencia para que otros laboratorios puedan calcularla siguiendo el modelo descrito. (INACAL, 2018a)

Una de las razones por las que se justifica la estimación de la incertidumbre de medida es aumentar el nivel de confianza de los laboratorios, ayudar a interpretar un resultado numérico, y si es significativamente diferente a otro resultado para la misma cantidad, para ello es necesario considerar cómo se utilizan los resultados cuantitativos de laboratorio para las decisiones sobre la atención al paciente. Graham nos habla en su artículo de opinión sobre los tres comparadores que se utilizan principalmente en la toma de decisiones clínicas y estos son: comparación con un resultado anterior en el mismo paciente, comparación con un intervalo de referencia poblacional, comparación con un punto de decisión clínica; un resultado más el reporte de su incertidumbre generaría un impacto de relevancia clínica. (Dallas, 2016)

Para estimar la incertidumbre se necesita cuantificar todas las fuentes de variación. Para ello, el enfoque clásico “bottom up” propuesto por GUM requiere la cuantificación de la variación

introducida por cada fuente, por lo tanto, no es práctico para un laboratorio clínico: demasiados tipos de pruebas, dificultad para cuantificar específicamente la contribución de cualquier variable de imprecisión como, por ejemplo: de la dosificación de volumen o control de temperatura. Además, un esfuerzo específico para cuantificar el efecto de variables individuales es superfluo porque la mayor parte de la información relevante necesaria puede recopilarse a través del análisis de los resultados del Control de calidad interno y externo, a este enfoque se le llama “top down”. (Ceriotti, 2018)

Asimismo, los establecimientos de salud tienen como objetivo brindar servicios de salud de calidad, por esta razón los profesionales que laboran en estos centros se preocupan por dar a sus pacientes resultados de calidad en todos sus ensayos de esta manera los usuarios tendrán la satisfacción de haber recibido un resultado confiable. Es importante calcular la incertidumbre de medida ya que “los laboratorios competentes, conocen el desempeño de sus métodos de ensayo y la incertidumbre asociada a los resultados”. Los laboratorios de ensayo acreditados han desarrollado procedimientos apropiados para colaborar con sus usuarios, pues estos se interesan por saber cuán fiables son los resultados y si se puede complementar con una declaración sobre su incertidumbre; si los datos de los informes de ensayo son objetivamente correctos, útiles y de amplio alcance para los clientes del laboratorio.(IAAC, 2003)

Es de suma importancia comprender que la estimación de la incertidumbre es parte esencial de la verificación del desempeño analítico, pues este parámetro puede ayudar a los laboratorios a entender mejor su rendimiento y las limitaciones de sus métodos. Además de ello de manera práctica, si este dato se encuentra a disposición del laboratorio y los clínicos contribuirán a una mejora en la interpretación de los resultados del paciente

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, el laboratorio debería contar con un procedimiento documentado para la estimación de la incertidumbre de medida, en ese sentido este trabajo brinda un modelo de aproximación Top Down sencillo y recomendado por la Directriz para la Verificación de los Procedimientos de Análisis Cuantitativos en los laboratorios clínicos de INACAL, de tal manera que el hecho de estimar la incertidumbre sea considerado como una evolución para la cuantificación de la exactitud.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas del tema de investigación

2.1.1 *Analitos de bioquímica*

El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, lo define como pruebas de una muestra de suero que se realiza para medir la cantidad de ciertas sustancias en el cuerpo. Estas sustancias incluyen electrolitos (como sodio, potasio y cloruro), grasas, proteínas, glucosa (azúcar) y enzimas. Los análisis bioquímicos de la sangre proporcionan información importante sobre si los riñones, el hígado y otros órganos de una persona funcionan bien. Una cantidad anormal de una sustancia en la sangre puede ser un signo de enfermedad o de un efecto secundario del tratamiento. Los análisis bioquímicos de la sangre se usan para ayudar a diagnosticar y controlar muchas afecciones antes, durante y después del tratamiento. (Instituto Nacional de Cáncer, n.d.)

2.1.2 *Control de calidad interno (CCI)*

Prada, menciona que históricamente el control interno de la calidad es el conjunto de actividades realizadas por el personal del laboratorio para verificar de forma continuada el trabajo y los resultados que se van obteniendo. En términos más actuales serían los procedimientos para monitorizar la calidad de los resultados de las pruebas, detectando problemas antes de la entrega de resultados, de manera que se asegure la prestación necesaria para cumplir con los requisitos clínicos.(Prada et al., 2016)

2.1.3 *Error aleatorio:*

Componente del error de medida que, en mediciones repetidas, varía de manera impredecible. El valor de referencia para un error aleatorio es la media que se obtendría de un número infinito de mediciones repetidas del mismo mensurando. El error aleatorio es igual a la

diferencia entre el error de medida y el error sistemático.(Vocabulario Internacional de Metrología [VIM], 2012)

2.1.4 Error de medición:

Diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia.

NOTA 1:

El concepto de error de medida puede emplearse cuando exista un único valor de referencia, como en el caso de realizar una calibración mediante un patrón cuyo valor medido tenga una incertidumbre de medida despreciable, o cuando se toma un valor convencional, en cuyo caso el error es conocido.(VIM, 2012)

2.1.5 Error sistemático:

Error que permanece constante en valor absoluto y signo durante el transcurso de varias mediciones. Los errores sistemáticos son producidos por la imperfección de los equipos, imprecisiones del método de medición o por algún descuido del operador. (VIM, 2012)

2.1.6 Factor de cobertura

El factor depende del tipo de distribución de probabilidad de la magnitud de salida en un modelo de medición y de la probabilidad de cobertura elegida.

El factor que interviene en esta definición es un factor de cobertura.(VIM, 2012)

2.1.7 Incertidumbre

Incertidumbre es definida por el Vocabulario Internacional de Medida como un parámetro asociado al resultado de medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mesurando, teniendo en cuenta que el parámetro puede ser, por

ejemplo, una desviación estándar (o múltiplo de ésta) o la mitad de un intervalo de un nivel de confianza determinado, la incertidumbre de medición comprende, en general, varios componentes. Algunos pueden ser evaluados a partir de la distribución estadística de los resultados de series de mediciones y pueden ser caracterizados por desviaciones estándar, se evalúa asumiendo distribuciones de probabilidad basadas en la experiencia adquirida o en otras informaciones. Se entiende que el resultado de la medición es la mejor estimación del valor del mensurando, y que todos los componentes de la incertidumbre, incluyendo los que provienen de efectos sistemáticos, tales como los componentes asociados a las correcciones y a los patrones de referencia, contribuyen a la dispersión. (VIM, 2012)

La palabra “incertidumbre” significa duda. Así, en su sentido más amplio, “incertidumbre de medida” significa duda sobre la validez del resultado de una medición. En la Guía para la Expresión de la Incertidumbre, la palabra “incertidumbre” sin adjetivos se refiere tanto al concepto general de incertidumbre como a cualquier expresión cuantitativa de una medida de dicho concepto. En el caso de mediciones específicas, se utilizarán los adjetivos apropiados. (Centro de metrología Español, 2008)

2.1.8 Incertidumbre combinada:

Es la incertidumbre típica del resultado de una medición, cuando el resultado se obtiene a partir de los valores de otras magnitudes, igual a la raíz cuadrada positiva de una suma de términos, siendo éstos las varianzas de esas otras magnitudes, ponderadas en función de la variación del resultado de medida con la variación de dichas magnitudes. (EURACHEM, 2012)

2.1.9 Incertidumbre expandida:

Es una magnitud que define un intervalo en torno al resultado de una medición, y en el que se espera encontrar una fracción importante de la distribución de valores que podrían ser atribuidos razonablemente al mensurando.(EURACHEM, 2012)

2.1.10 Incertidumbre objetivo

Incertidumbre límite, incertidumbre de medida especificada como un límite superior y elegida en base al uso previsto de los resultados de medida(EURACHEM, 2012)

2.1.11 Medición:

Conjunto de operaciones que tiene por objeto determinar el valor de una magnitud(VIM, 2012)

2.1.12 Mensurando:

Es una magnitud que se desea medir; en química, la “sustancia a analizar”, el “analito”, o el nombre de la sustancia o compuesto, se emplean algunas veces en lugar de “mensurando”.(VIM, 2012)

2.1.13 Programa de evaluación externa de la calidad (PEEC):

Según Prada, es el sistema que vigila de forma objetiva al laboratorio mediante un organismo externo. El propósito principal no es evaluar la consistencia día a día del laboratorio, sino establecer comparaciones entre laboratorios. Históricamente fue el primer término que se definió sobre control externo de la calidad.(Prada et al., 2016)

2.1.14 Sesgo:

Es la diferencia entre los resultados esperados y los valores de referencia aceptados.(VIM, 2012)

2.1.15 Incertidumbre de Medida en el laboratorio clínico

2.1.15.1 La incertidumbre en sus inicios.

En el cuarto capítulo de su libro Historia del Tiempo: Del Big Bang a los Agujeros Negros, nos habla acerca del principio de la incertidumbre, mencionando que “La hipótesis cuántica explicó muy bien la emisión de radiación por cuerpos calientes, pero sus aplicaciones acerca del determinismo no fueron comprendidas hasta 1926, cuando otro científico alemán, Werner Heisenberg, formuló su famoso principio de incertidumbre”, he aquí el punto de partida acerca de este tema. Nos menciona además que, “el principio de incertidumbre de Heisenberg es una propiedad fundamental, ineludible, del mundo (...) La ciencia parece haber descubierto un conjunto de leyes que, dentro de los límites establecidos por el principio de incertidumbre, nos dicen cómo evolucionará el universo en el tiempo si conocemos su estado en un momento cualquiera”(Hawking, 1988)

2.1.15.2 La Incertidumbre de medida.

Primeramente, el Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales, generales, y términos asociados (VIM), define a la incertidumbre de medida como “un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza”.(VIM, 2012)

La Guía CG 4 EURACHEM / CITAC, menciona que la incertidumbre es un “parámetro asociado al resultado de una medida, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando”(EURACHEM, 2012).

Es importante considerar también las definiciones y notas a la entrada que se incluyen en las normas desarrolladas por la International Organization for Standardization. Las normas ISO utilizan textualmente la misma definición del VIM y en sus notas añade que la incertidumbre puede contener componentes provenientes de efectos sistemáticos y aleatorios, pero que en general puede contener numerosos componentes, algunos de estos pueden ser determinados mediante una

evaluación de Tipo A, mientras que otros de acuerdo a una evaluación de Tipo B. Asimismo, esta norma considera que la incertidumbre puede proporcionar un intervalo de valores que se cree que incluye el valor real del mensurando, con un nivel de confianza indicado.(Organización Internacional de Normalización [ISO], 2019)

2.1.15.3 Error e incertidumbre.

Ruiz (como se citó en CEM, 2000) refiere que, en la literatura técnica y científica, el término error se utiliza frecuentemente con dos significados bastante diferentes. En algunos casos se utiliza para cuantificar la diferencia entre el resultado de una medida y el considerado como valor de la misma (valor verdadero, valor real o estándar) mientras que en otras se utiliza para denominar la incertidumbre del resultado de una medida, es decir, para cuantificar la imperfección del método e instrumento de medida empleado. Los términos error e incertidumbre no son sinónimos, sino que representan conceptos completamente distintos y, por tanto, no deben confundirse entre sí ni utilizarse incorrectamente, uno en lugar del otro.

De esta manera, sería más apropiado denominar al término “análisis o propagación de errores”, cuando se refiere al estudio y evaluación de las incertidumbres que afectan a todas las medidas, como “análisis o propagación de incertidumbres”.(Ruiz et al., 2010)

2.1.15.4 Incertidumbre, precisión y exactitud.

No deben confundirse entre sí, ya que su significado es distinto. Es habitual la utilización indistinta de los términos de precisión y exactitud, lo cual no es correcto.

El VIM define la exactitud de medida como la proximidad existente entre un valor medido y un valor verdadero de un mensurando. Así pues, una medición es más exacta cuanto más pequeño

es el error de medida. Se suele decir también que una medida es más exacta cuando ofrece una incertidumbre de medida más pequeña, aunque no siempre es así como se ha mencionado anteriormente.(Ruiz et al., 2010)

Asimismo, el VIM define precisión de medida como la proximidad existente entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones específicas.(Ruiz et al., 2010)

Por último, el concepto precisión de medida como la proximidad existente entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones específicas.(Ruiz et al., 2010)

2.1.15.5 Fuentes de incertidumbre de medida.

Para cada procedimiento de medida, cobra importancia conocer a partir de qué punto del proceso del examen de laboratorio hasta qué punto del mismo se va estimar la incertidumbre de medida. Es así que la incertidumbre de medida puede ser estimada utilizando valores cuantitativos mediante la medición de materiales de control de calidad incluyendo todos los cambios que puedan surgir en la rutina, provenientes de diferentes fuentes.

La norma ISO/TS 20914, menciona que dentro de las fuentes de incertidumbre, pueden surgir aquellas que modifican la interacción del analito con el sistema de medida, como por ejemplo reacciones inespecíficas de algunos anticuerpos presente en las muestras de pacientes frente al analito o reactivo, o reactividad cruzada con moléculas semejantes, por lo que aquellas fuentes de incertidumbre que se dan ante de la etapa de medición por lo general no son consideradas en las estimación de la incertidumbre ya que suelen ser específicas de un individuo.

Por lo mencionado en líneas anteriores, es preciso que en la estimación de la incertidumbre de medida se considere a aquellas fuentes provenientes de la fase analítica del procedimiento de medida y de forma general, estas se clasifiquen en fuentes de incertidumbre asociadas al componente sistemático y fuentes de incertidumbre asociadas al componente aleatorio. Dentro de las fuentes de incertidumbre más comunes podemos encontrar las siguientes, aunque no podemos indicar que sean las únicas, ya que cada procedimiento es diferente:

- Falta de homogeneidad en las muestras,
- variaciones aportadas por la reconstitución de materiales liofilizados
- incertidumbre de los valores asignados a los calibradores,
- fluctuaciones electromecánicas, mantenimientos y reparaciones de los instrumentos,
- pérdida de estabilidad en reactivos y calibradores,
- variaciones entre lotes de reactivos, calibradores u otros consumibles,
- cambio en las condiciones ambientales de cada laboratorio,
- falta de destreza y habilidad de operadores en métodos manuales y semi automáticos,
- presencia diferentes procedimientos de medida para el mismo mensurando con diferentes características de desempeño.
- sesgo introducido por los operadores en las lecturas de señales en instrumentos análogos.

2.1.15.6 La incertidumbre y sus modelos de estimación

Algunas pueden calcularse mediante una evaluación tipo A de la incertidumbre de medida, a partir de la distribución estadística de los valores que proceden de las series de mediciones y pueden caracterizarse por desviaciones típicas. Las otras componentes, que pueden calcularse

mediante una evaluación tipo B de la incertidumbre de medida, pueden caracterizarse también por desviaciones típicas, evaluadas a partir de funciones de densidad de probabilidad basadas en la experiencia u otra información.

A. Evaluación tipo A.

Evaluación de una componente de la incertidumbre de medida mediante un análisis estadístico de los valores medidos obtenidos bajo condiciones de medida definidas, en otras palabras, es aquella incertidumbre que se va calcular.(Centro de Metrología Española, 2008)

B. Evaluación tipo B

Evaluación de una componente de la incertidumbre de medida de manera distinta a una evaluación tipo A de la incertidumbre de medida. Evaluación basada en informaciones asociadas a valores publicados y reconocidos; asociadas al valor de un material de referencia certificado; obtenidas a partir de la clase de exactitud de un instrumento de medida verificado, dicho de otra manera, es aquella incertidumbre que ya está documentada(EURACHEM, 2012)

2.1.15.7 Los enfoques para el cálculo de la incertidumbre de medida.

La incertidumbre en la medición de un resultado analítico puede estimarse mediante diversos procedimientos, en particular los descritos por la ISO, Nordtest TR537 y el EURACHEM. En esos documentos se recomiendan procedimientos basados en un enfoque por componentes, datos sobre validación de métodos, datos sobre control interno de la calidad y datos sobre pruebas de aptitud. No es necesario realizar una estimación de la incertidumbre en la medición aplicando el enfoque por componentes de la ISO cuando los otros tipos de datos están disponibles y se utilizan para estimar la incertidumbre. (Food and Agriculture Organization [FAO], 2004)

La GUM presenta un modelo de estimación “Modeling approach” que es matemático y contempla el aporte de cada variable que pueda contribuir a la generación de la incertidumbre, se establecen relaciones y combinan las varianzas. Este modelo no es simple y su adopción en el laboratorio clínico es en extremo compleja. Por ello se han desarrollado modelos empíricos que se basan en el desempeño del procedimiento de medida como un todo, nutriéndose de datos que son accesibles de una forma más sencilla.(Centro de Metrología Española, 2008)

Estos modelos de aproximación suelen utilizar datos de precisión y sesgo obtenidos a partir de los datos de validación del procedimiento de medida en el laboratorio, control estadístico interno de la calidad, comparaciones interlaboratorio y datos de participación en esquemas de evaluación externa de la calidad y /o ensayos de aptitud.

Los modelos de aproximación siguen los principios rectores de la GUM y requieren de:

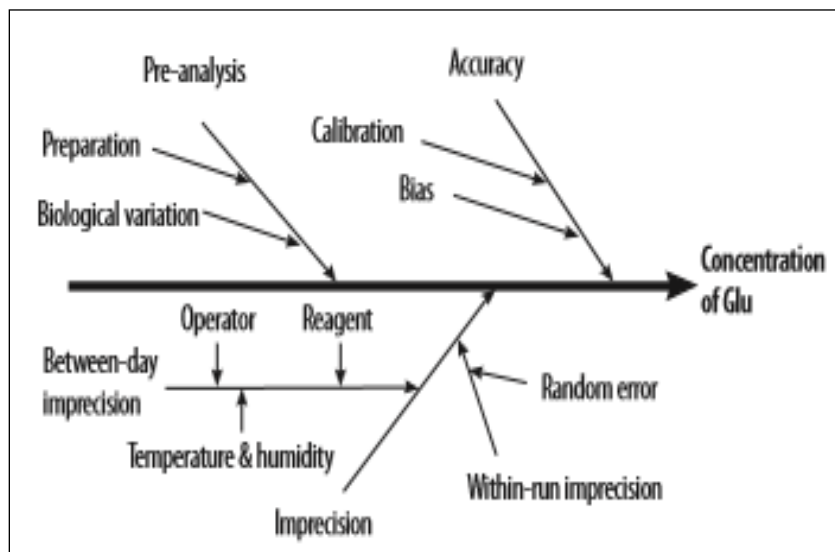
- una clara definición del mensurando;
- una especificación exhaustiva del procedimiento de medida;
- un análisis exhaustivo del impacto de los resultados producto de las mediciones.(Centro de Metrología Española, 2008)

A. Enfoque bottom-up.

El énfasis en la Guía para la evaluación de la incertidumbre de medida (GUM ISO/IEC) se basa en el principio de la "ley de propagación de errores", según el cual las estimaciones combinadas de la incertidumbre del resultado final se construyen a partir de componentes separados evaluados por cualquier medio. Este principio se conoce como el "enfoque de componentes" en esta Norma Internacional. También se conoce como el enfoque "de abajo hacia arriba" (Bottom Up) o "paso a paso".(Metroquímica, n.d.)

Figura 1.

Diagrama de causa y efecto para la incertidumbre de la medición de glucosa (Glu),



Nota: Adaptado de La esquematización de un ejemplo para la “ley de propagación de errores” por Chen, 2011 (Chen et al., 2011)

Si bien la GUM la denomina “combinada”, se trata simplemente de una incertidumbre típica de medida. Se obtiene combinando las incertidumbres típicas individuales de medida u_i , independientemente de que sean tipo A o tipo B, utilizando para ello la ley de propagación de las incertidumbres.

$$U_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u^2(x_i) + 2 \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i; x_j)} \dots \dots \dots (1)$$

Esta ecuación se basa en la aproximación de primer orden de las series de Taylor de:

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N) \dots \dots \dots (2)$$

Donde Y es el mensurando determinado a partir de N cantidades de entrada $X_1, X_2, \dots, X_N$; mediante una relación funcional f. De la ecuación (1), utilizando las estimaciones $x_1, x_2, \dots, x_N$ para

los valores de entrada, se obtiene una estimación del mensurando Y. La estimación de salida, la cual es el resultado de la medida, viene dada por:

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_N) \dots\dots\dots(3)$$

Finalmente, se determina la incertidumbre expandida de medida, cuyo símbolo sugerido es U, como medida de incertidumbre que define un intervalo sobre el resultado de medida “y” dentro del cual se cree con certeza (...) que estará el valor del mensurando Y, $y-U \leq Y \leq y+U$, el cual se escribe comúnmente como $Y=y \pm U$. Se obtiene multiplicando $u_c(y)$ por un factor de cobertura cuyo símbolo sugerido es k y su valor se establece en el rango de 2 a 3, lo que supone una probabilidad de cobertura aproximadamente del 95% al 99% ($U=k u_c(y)$). (Centro de Metrología Española, 2008)

El enfoque bottom up o método de componente por componente incorpora un proceso en base a la actividad por el cual el analista descompone todas las operaciones analíticas en actividades primarias. Seguidamente se combinan o agrupan en actividades comunes y se hace una estimación de su contribución al valor combinado de incertidumbre del proceso de medición. Este método puede ser muy laborioso y exige un conocimiento exacto de todo el proceso analítico. La ventaja para el analista es que este método proporciona una clara comprensión de las actividades analíticas que suponen una importante contribución a la incertidumbre de la medición y que por consiguiente pueden asignarse como puntos críticos de control para reducir o dirigir la incertidumbre de la medición en las aplicaciones futuras del método. (FAO, 2006)

Como se ha mencionado antes, este enfoque se encarga de cuantificar individualmente las contribuciones de la incertidumbre proveniente de cada grupo o grupo de componentes, además las combina y se obtiene una incertidumbre combinada, mejora las actividades analíticas y su

contribución a la incertidumbre medición, esto permite identificar puntos de control. Sin embargo, este modelo es complejo y puede resultar costoso. Su implementación en el laboratorio clínico es infrecuente y poco práctica, por lo tanto, para clínicos se sugiere la aplicación de modelos alternativos. Es importante comprender que, los modelos alternativos que respetan los principios rectores de la GUM, son tan válidos como el modelo de la GUM y por lo general llevan a evaluaciones más realistas de la incertidumbre. Estos modelos alternativos se basan en la experiencia y reflejan la práctica común.(EUROLAB, 2007)

B. Enfoque top-down.

El enfoque top down está basado en la validación del método y datos de precisión a largo plazo derivados de muestras de control del laboratorio, resultados de ensayos de aptitud, datos bibliográficos publicados y/o ensayos de colaboración entre laboratorios. Las estimaciones de la incertidumbre basadas en estudios entre laboratorios también pueden tomar en consideración la variabilidad de los datos entre laboratorios y proporcionar la estimación más fiable del rendimiento del método y de la incertidumbre asociada a su aplicación. Sin embargo, es importante reconocer que los estudios de colaboración están diseñados para evaluar el rendimiento de un método específico y de los laboratorios participantes. Normalmente no evalúan la imprecisión que se debe a la preparación o el procesamiento de la muestra ya que las muestras tienden a ser altamente homogenizadas.(FAO, 2006)

Este enfoque es también llamado modelo empírico, está basado en la validación del método, resultado de muestras del control del laboratorio, se caracteriza por usar datos de precisión y sesgo, las combinan obteniendo una incertidumbre, nos permite aprovechar datos históricos de control de calidad.

B.1 Clasificación de los modelos estimación según el enfoque Top Down:

La clasificación de los modelos de estimación se basa inicialmente en la diferenciación entre dos grupos de modelos:

B.1.1 Modelos interlaboratorio:

B.1.1.1 Modelos basados en el uso de datos de estudios colaborativos

Las principales fuentes de variación pueden ser evaluadas por estudios interlaboratorio como los definidos en la norma ISO 5725 “Accuracy of measurement methods and results” que propone una estimación de repetibilidad, reproducibilidad y, en algunas ocasiones, la veracidad.

Los estudios de intercomparación realizados de conformidad con la norma ISO 5725 permiten conocer la desviación típica de la repetibilidad, y la desviación típica de la reproducibilidad, así como el valor estimado de la veracidad. La utilización de estos datos para la evaluación de la incertidumbre en los ensayos se considera con detalle en ISO TS 21748.(Entidad Nacional de Acreditación [ENAC], 2005)

B1.1.2 Modelos basados en el uso de datos de esquemas EQA/PT

Los ensayos de aptitud tienen como finalidad comprobar periódicamente el funcionamiento general de un laboratorio y se utilizan sobre todo para ese fin. Los resultados que obtiene un laboratorio cuando participa en estos ensayos de aptitud pueden utilizarse, por tanto, para comprobar la incertidumbre evaluada, puesto que dicha incertidumbre debe ser compatible con la dispersión de los resultados obtenidos por el laboratorio en una serie de rondas de ensayos de aptitud.(ENAC, 2005)

B.1.2 Modelos intralaboratorio:

B.1.2.1 Modelo basado en datos de validación del procedimiento de medida del laboratorio

Las fuentes más significativas de variación para un procedimiento de medida pueden ser evaluadas durante un estudio de validación. Podemos obtener estimaciones confiables del sesgo, repetibilidad y precisión intralaboratorio, desarrollando estudios de validación apropiados. Estos datos pueden ser completados con datos de control estadístico interno de la calidad.

Debemos asegurar que:

- Durante los experimentos de precisión se considera el efecto de las variables que pueden afectar a los resultados en la práctica de rutina;
- Para estimar el sesgo (vinculado a la veracidad del procedimiento de medida), se debe recurrir a materiales certificados de referencia (CRMs, por sus siglas en inglés) y/o comparación de resultados frente a procedimientos de medición de referencia para evaluar correctamente el aporte del componente sistemático de incertidumbre de medida a largo plazo.

El reporte técnico NORDTEST NT TR 537, considera este modelo y es el que se va a desarrollar para la estimación de la incertidumbre en este estudio. Es importante destacar que el sesgo es considerado e incorporado a partir de un mecanismo válido en la estimación de la incertidumbre de medida.(Manugson et al., 2012)

B.1.2.1.1 Estimación de la incertidumbre según el modelo de aproximación Nordtest TR 537

Este es un modelo escrito para laboratorios de pruebas ambientales en los países nórdicos, con el fin de respaldar la implementación del concepto de incertidumbre de medición para sus mediciones de rutina. Se presentan y explican ejemplos prácticos, tomados directamente del

mundo cotidiano de los laboratorios ambientales. Para este estudio se eligió este método, pues proporciona un cálculo de incertidumbre de medición práctico, comprensible y común, respecto a otras metodologías, basado principalmente en datos de control de calidad y validación ya existentes.(Manugson et al., 2012)

La ventaja según el modelo de Nordtest, es que la incertidumbre de la medición combinada se divide en dos componentes principales: la reproducibilidad dentro del laboratorio (precisión intermedia) R_w y la incertidumbre debida a un posible sesgo del laboratorio u (sesgo). Ambos pueden estimarse convenientemente a partir de los datos de validación y control de calidad, lo que reduce significativamente la necesidad de realizar experimentos dedicados para estimar contribuciones de incertidumbre detalladas y, por lo tanto, facilita la estimación de incertidumbre para los laboratorios de rutina. Un mérito adicional de este enfoque de estimación de incertidumbre es que reduce el peligro de subestimar la incertidumbre, que sigue siendo un problema en los laboratorios de rutina.(Näykki et al., 2012)

A su vez Nordtest TR₅₃₇ y la guía elaborada por EUROLAB propone modelos, según los datos que intervengan para la estimación de la incertidumbre:

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

(INACAL, 2018a)

Como se mencionó anteriormente, en este trabajo se describirá un proceso bastante sencillo para que los laboratorios clínicos puedan estimar la incertidumbre de medida utilizando el enfoque Top Down bajo los lineamientos de Nordtest TR₅₃₇, del cual a su vez se empleará el modelo 2 que emplea datos del control de calidad interno y datos del control de calidad externo, e implica las siguientes etapas:

I. Especificación del mensurando

Consiste en identificar de forma clara y sin ambigüedades el mensurando mediante una expresión que relacione el valor de éste con los parámetros a los que está asociado (INACAL, 2018a)

El documento ISO/TS 20914 define analito como componente representado en el nombre del mensurando y agrega en una nota indica que el analito es el constituyente de una muestra con una propiedad mensurable, por lo que el término analito no debe reemplazar al término mensurando ya que analito no se refiere a una magnitud. (ISO/TC, 2019)

Cómo mínimo, la definición del mensurando debe incluir:

- magnitud a ser medida;
- analito;
- matriz (muestra).

Un ejemplo de definición completa y adecuada de mensurando sería: “Glucosa en suero en mg/dl” (ISO/TC, 2019)

II. Estimación del componente aleatorio de la incertidumbre

Durante los estudios de validación/verificación de un procedimiento de medida, la precisión es estudiada y es monitoreada con el control de la calidad a lo largo del tiempo. Tomemos en consideración que la precisión se cuantifica a partir del desvío estándar (y/o coeficiente de variación) obtenido a partir de replicados sobre el mismo material y está vinculada al error aleatorio.

Esta estimación debe realizarse con el suficiente número de datos para recoger las diferentes fuentes de incertidumbre que aplican. Los datos deben ser tomados de un período de tiempo lo suficientemente extenso como para reflejar el efecto de todas las fuentes que generan dispersión en los resultados como, por ejemplo: los cambios de cartuchos, cambios de lote de reactivo, calibraciones, cambios de operador, mantenimientos, fluctuaciones de condiciones ambientales, etc. Por lo general, se recomienda un período de tiempo no inferior a los seis meses.(Sociedad Española de Química Clínica [SEQC], 2009)

Es necesario conocer los componentes de incertidumbre asociados a la participación del laboratorio en los ensayos de aptitud, así como la incertidumbre asociada al valor asignado del ensayo de aptitud (media robusta del grupo de consenso).(INACAL, 2018a)

Las guías de incertidumbre de medida se refieren a las condiciones de precisión intermedia como “reproducibilidad intralaboratorio”, por lo tanto, el componente de incertidumbre de medida asociado a efectos aleatorios está relacionado con la estimación de la precisión del procedimiento de medida.

La nomenclatura sugerida por las distintas guías de incertidumbre suele presentar diferencias, pero vamos a adoptar la nomenclatura propuesta por el NT TR 537 4ª edición.

Podemos hablar entonces de:

CV_{RW}: Coeficiente de variación en condiciones de reproducibilidad intralaboratorio

u(R_w): Componente de incertidumbre de medida asociado a efectos **aleatorios**.(Manugson et al., 2012)

III. Estimación del componente sistemático de la incertidumbre

La GUM, asume que “el resultado de una medición ha sido corregido para todos los efectos sistemáticos significativos” (GUM 3.2.4). Esto implica que al desarrollar un método de medición todas las fuentes conocidas de sesgo dentro del alcance del método deben investigarse y, si es posible, eliminarse. Sin embargo, en muchos casos, un método desarrollado aún puede tener un sesgo y el sesgo puede variar según los cambios en la matriz y la concentración.(Manugson et al., 2012)

Para tener una imagen razonablemente clara del sesgo de los resultados de las pruebas de aptitud, un laboratorio debe participar al menos 6 veces dentro de un intervalo de tiempo razonable. El camino a seguir es muy similar al de los materiales de referencia. Sin embargo, en lugar de un valor de materiales de referencia se utiliza un valor medio a lo largo del tiempo y para cada PT se utiliza un solo resultado de laboratorio.(Manugson et al., 2012)

El sesgo que vamos a estimar en el laboratorio clínico es el sesgo general que incluye el sesgo del laboratorio y el sesgo del método.

Para estimar el componente de incertidumbre de medida asociado a posibles efectos sistemáticos, que de manera general contemple el sesgo del laboratorio y el sesgo del método, debemos estimar dos subcomponentes: el sesgo propiamente dicho y la incertidumbre del valor nominal o materia certificado de referencia (incertidumbre del valor de referencia o valor asignado)

Nuevamente vamos a adoptar la nomenclatura propuesta por el NT TR 537 4°:

EM%: Error de medida.

u(Cref): Incertidumbre del valor de referencia de cada participación en un programa de control externo de calidad.

RMS_{EM}%: Media cuadrática de los errores % de medida de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

RMS_{u(Cref)}: Media cuadrática de las incertidumbres de los valores de referencia de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

n: número de encuestas de participación en un programa de control externo de calidad.

u(Bias): Componente de incertidumbre de medida asociado a posibles efectos sistemáticos.

(Manugson et al., 2012)

IV. Estimación de la incertidumbre combinada

Una vez obtenidos los componentes asociados a la imprecisión y al sesgo según sea el modelo empleado, se requiere combinar las incertidumbres de las variables obtenidas, y nos basaremos en la ley de propagación de errores para su estimación (INACAL, 2018a)

La nomenclatura que describe el NT TR 537 4° acerca de la incertidumbre combinada, es la siguiente:

uRw: Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (componente aleatorio).

u(bias): Componente de incertidumbre asociado al sesgo (componente sistemático).

uc: Incertidumbre típica combinada del mensurando.

(Manugson et al., 2012)

V. Estimación de la incertidumbre expandida

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

Generalmente en el ámbito de los laboratorios clínicos la incertidumbre de medida se informa a un 95% de confianza; donde $k = 2$ representa la probabilidad de que el conjunto de los valores de un mensurando esté contenido en un intervalo de cobertura especificado. La incertidumbre de medida por lo general se expresa como incertidumbre expandida, esta se obtiene del producto de una incertidumbre típica combinada y un factor mayor que uno (factor de cobertura).(INACAL, 2018a)

La nomenclatura que describe el NT TR 537 4º acerca de la incertidumbre expandida, es la siguiente:

k: factor de cobertura; $k=2$, con un intervalo de confianza al 95%

U: Incertidumbre expandida

(INACAL, 2018a)

VI. Estimación de los límites tolerables de incertidumbre

La Directriz para la Verificación de los Procedimientos de Análisis Cuantitativos en los Laboratorios Clínicos redactada por INCAL, considera que la evaluación general de la incertidumbre de la medición cumpliendo con criterios de aceptación es un aspecto esencial para demostrar que es adecuada para su uso previsto.(INACAL, 2018b)

La norma NTP ISO 15189:2014 en el apartado 5.5.1.4 (Incertidumbre de la medición de los valores cuantitativos medidos) establece:

“El laboratorio debe definir los requisitos de desempeño para la incertidumbre de medición para cada procedimiento de medición y debe revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de la medición.”(INACAL, 2014)

Sin embargo, la norma no presenta orientación alguna sobre cómo seleccionar o estimar estos límites tolerables (especificaciones) para la incertidumbre de medida.

La EURACHEM CITAC publica su guía STMU (Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement) en el año 2015. Esta guía propone varios modelos para definir especificaciones para la incertidumbre de medida. La guía no es específica para laboratorios clínicos y solo 2 de los modelos propuestos en ella pueden ser adaptados en estos casos recurriendo a datos metrológicos, es decir estados del arte. (EURACHEM, 2019)

La guía STMU 2015 (Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement) incluye la siguiente nomenclatura para hacer referencia al concepto de incertidumbre objetivo:

U_{tg}: Incertidumbre expandida objetivo

(EURACHEM, 2019)

Según las alternativas que propone la guía de la Eurachem / CITAC STMU para fuentes de incertidumbres objetivo son:

- Modelos basados en legislaciones o especificaciones del producto
- Modelos basados en criterios de evaluación de aptitud o de consenso (EQA/PT)

En el ámbito del laboratorio clínico la idea es recurrir a datos de participación en esquemas de evaluación externa de la calidad (EQA, por sus siglas en inglés) u otras comparaciones

interlaboratorio, por ello el modelo basado en criterios de evaluación de aptitud o de consenso (EQA/PT) es el idóneo para considerar en la estimación de los límites tolerables de incertidumbre de medida y es la que será descrita en el capítulo III: Método, de este estudio

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal, de diseño no experimental

3.2 Ámbito temporal y espacial

Para el desarrollo de este trabajo de tesis se emplearán los datos estadísticos de control de calidad interno y externo en los que ha participado de forma activa servicio de bioquímica en el laboratorio de un Hospital de Lima en el año 2022.

3.3 Variables

Variable Dependiente: Incertidumbre

Variable Independiente: Enfoque Top Down

3.3.1 Operación de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	TIPO
Incertidumbre	Parámetro asociado al resultado de medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mesurando	Componente sistemático	$U(\text{Bias}) = \sqrt{U(\text{Cref})^2 + \text{RMSbias}^2}$ U(Bias): Componente sistemático de la incertidumbre de medida	Cuantitativo
		Componente aleatorio	$U(Rw) = \sqrt{\frac{(\sum cv)^2}{n}}$ U(Bias): Componente aleatorio de la incertidumbre de medida	Cuantitativo
Enfoque Top Down	Enfoque basado en la validación del método y datos de precisión a largo plazo derivados de muestras de control del laboratorio	No posee dimensiones	-	-

3.4 Población y muestra

Universo: Todos los datos estadísticos del control interno y control externo de todos los mensurandos del servicio de bioquímica en el laboratorio de un Hospital de Lima en el año 2022

Muestra: Serán incluidos los datos obtenidos en los informes de 11 eventos del Programa de evaluación externa de la calidad en los que el laboratorio participó en el año 2022 y los datos del control de calidad interno registrados por el laboratorio en su bitácora de seguimiento de enero a noviembre del año 2022 para 10 mensurandos (albúmina, fosfatasa alcalina, TGP, TGO, bilirrubina total, colesterol, creatinina, GGT, lipasa y glucosa) del servicio de bioquímica en el laboratorio de un Hospital de Lima

3.5 Instrumentos

Para el desarrollo de este trabajo se utilizarán los siguientes instrumentos:

- Plantilla elaborada en Microsoft Excel para la definición del mensurando (ver anexo B)
- Plantilla elaborada para la recolección de datos del Programa de evaluación externa de la calidad en estimación del subcomponente sistemático, $u(C_{ref})$ en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR53 (ver anexo C)
- Plantilla elaborada para la recolección de datos del Programa de evaluación externa de la calidad y estimación del componente sistemático en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR53 (ver anexo D)
- Plantilla elaborada para la recolección de datos del control de calidad interno y estimación del componente aleatorio en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537(ver anexo E)

-Plantilla elaborada para la estimación de la incertidumbre combinada y expandida en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537 (ver anexo F)

-Plantilla elaborada para la estimación de los límites tolerables de incertidumbre en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537 (ver anexo G)

3.6 Procedimientos

Para la estimación de la incertidumbre, se hizo una recolección de datos obtenidos y archivados del control de calidad interno (datos de cuantificación de la precisión, $CV_{RW}\%$) y del programa de evaluación externa de la calidad RIQAS (datos de cuantificación del error de medida% y la incertidumbre asociada al valor de referencia) del año 2022

Son 10 los mensurandos del área de bioquímica que fueron incluidos en este estudio para la estimación de la incertidumbre: albúmina, fosfatasa alcalina, TGP, TGO, bilirrubina total, colesterol, creatinina, GGT, lipasa y glucosa.

Para el desarrollo de este estudio se empleó un enfoque Top Down usando el modelo 2 de aproximación Nordtest TR₅₃₇ la cual contiene los siguientes procedimientos para realizar el cálculo de la incertidumbre y se ejemplificará en este documento el desarrollo de la estimación de la incertidumbre para la glucosa:

3.6.1 Especificación del mensurando

Se describió claramente que es lo que se va a medir, incluyendo el nombre del analito, la matriz de cada mensurando y las unidades de medida.

Ejemplo: “Glucosa en suero en mg/dL”

3.6.2 Estimación del componente aleatorio de la incertidumbre $u(R_w)$

Se estimó el componente aleatorio expresado en porcentaje para cada mensurando, utilizando datos de precisión extraídos de la información del control de calidad interno del servicio de bioquímica, comprendido en un periodo de 11 meses del año 2022, donde:

- a. Primero se registró el coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia $CV_{Rw}\%$ expresado en porcentaje para cada nivel monitorizado en el control interno.

Ejemplo:

Tabla 1.

CV_{Rw}% mensual para glucosa en suero en mg/dL

Nivel	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
N1	-	1.5	1.7	7.7	1.4	1.1	1.9	1.0	1.1	1.2	4.2	1.4
N2	-	1.5	2.3	8.5	1.2	1.5	2.1	1.5	1.3	1.3	2.4	1.3

Nota. Se registraron los valores de coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia expresados en porcentaje para dos niveles de control en un periodo de 11 meses, ya que el laboratorio solo registró los CV% a partir del mes de febrero

- b. Luego se procedió con la raíz cuadrada del promedio cuadrático de los valores de precisión registrados en el primer paso para así cuantificar el $CV_{Rw}\%$ acumulado expresado en porcentaje para cada nivel de control. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$CV_{Rw}\% \text{ acumulado} = \sqrt{\frac{(\sum (CV_{Rw}\%(N)^2))}{n}} \dots\dots\dots (4)$$

Donde:

$\sum CV_{Rw}\%$: sumatoria de los coeficientes de variación del mensurando en condiciones de precisión intermedia de cada nivel de control expresado en porcentaje

CV_{Rw}% acumulado: coeficiente de variación acumulado del mensurando en condiciones de precisión intermedia de cada nivel de control expresado en porcentaje

N: nivel de control del mensurando

n: número de meses en los que se ha registrado el coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia

- c. Luego se procedió a combinar los coeficientes de variación de ambos niveles para estimar la raíz de promedio cuadrático, que finalmente representaría el valor de esta componente.

$$u(R_w) = \sqrt{\frac{(CVRw\% \text{ acumulado } N1)^2 + (CVRw\% \text{ acumulado } N2)^2}{n}} \dots\dots\dots(5)$$

Donde:

u(R_w): componente aleatorio en condiciones de precisión intermedia del laboratorio expresado en porcentaje

CV_{Rw}% acumulado: coeficiente de variación acumulado del mensurando en condiciones de precisión intermedia de cada nivel de control expresado en porcentaje

n: número de niveles en los que se ha registrado el coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia.

Ejemplo

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo de lo obtenido con los cálculos para culminar con la estimación del componente aleatorio de incertidumbre.

Con los datos de la Tabla 1, se procede al cálculo del coeficiente de variación acumulado para glucosa en suero en mg/dl en el nivel 1:

CVRw N1% acumulado:

$$= \sqrt{\frac{(1.5)^2 + (1.7)^2 + (7.7)^2 + (1.4)^2 + (1.1)^2 + (1.9)^2 + (1)^2 + (1.1)^2 + (1.2)^2 + (4.2)^2 + (1.4)^2}{11}} = 2.93$$

Con los datos de la Tabla 1, se procede al cálculo del coeficiente de variación acumulado para glucosa en suero en mg/dl en el nivel 2:

CVRw N2% acumulado:

$$= \sqrt{\frac{(1.5)^2 + (2.3)^2 + (8.5)^2 + (1.2)^2 + (1.5)^2 + (2.1)^2 + (1.5)^2 + (1.3)^2 + (1.3)^2 + (2.4)^2 + (1.3)^2}{11}} = 3.03$$

Estimación del componente aleatorio de incertidumbre para glucosa en suero en mg/dL:

$$u(Rw) = \sqrt{\frac{(2.93)^2 + (3.03)^2}{2}} = 3$$

Tabla 2.

Resumen de los cálculos para $u(Rw)$ de glucosa en suero en mg/dL

Analito	Unidades	Nivel	CV _{RW} % acumulado	$u(Rw)$
Glucosa	mg/dl	N1	2.93	3.0
		N2	3.03	

3.6.3 Estimación del componente sistemático de la incertidumbre $u(\text{Bias})$

Para la estimación de este componente se tuvo en cuenta el sesgo causado a largo plazo. Este componente se estimó utilizando datos de evaluación externa de la calidad del proveedor RIQAS, se tuvo en cuenta las participaciones efectivas durante el 2022

a. Primero se registró la incertidumbre asociada al material de referencia $U(C_{\text{ref}})$ En algunos programas de evaluación externa de la calidad como RIQAS, ya viene establecido el valor de la incertidumbre asociada al material de referencia en cada participación (U_m), por lo que este valor pudo haber sido útil para la determinación de $U(C_{\text{ref}})$, sin embargo, la U_m , mostrada en los informes

RIQAS está expresada en unidades de concentración, por ello, fue necesario realizar el cálculo de cada $U(C_{ref})$ en porcentaje con la siguiente fórmula:

$$u(C_{ref})_{(x)} = 1.25 \times \frac{CV\%g}{\sqrt{N_g}} \dots\dots\dots (6)$$

Donde:

u(Cref): Incertidumbre del valor de referencia de cada participación en un programa de control externo de calidad

(x): número de participación en el programa de control externo de calidad

Ng: número de participantes del grupo par del control externo de calidad

CV%g: coeficiente de variación del grupo par del control externo de calidad

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo del cálculo para el $u(c_{ref})$ de cada participación del mensurando en el control externo de calidad. Para esto se tabulan los datos necesarios de cada informe RIQAS, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.

Datos para el cálculo de $u(c_{ref})$ mensual para glucosa en suero en mg/dl

Mes	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CV%g	2.6	2.9	3.2	2.4	2.7	3.1	3.1	2.9	2.2	2.3	3.4	-
Ng	115	128	148	146	143	137	141	151	148	6	7	-

Nota. Datos extraídos de los informes RIQAS de cada participación en el 2022, se empleó datos de 11 participaciones. No se consideró el mes de diciembre ya que no hubo participación.

Con los datos de la Tabla 3, se estimaron los valores $u(cref)$ de cada participación en el control externo de glucosa en suero en mg/dl utilizando la ecuación 6 y expresados en porcentaje:

$$u(cref)_{Enero} = u(cref)_{(1)} = 1.25 \times \frac{2.6}{\sqrt{115}} = 0.30$$

$$u(cref)_{Febrero} = u(cref)_{(2)} = 1.25 \times \frac{2.9}{\sqrt{128}} = 0.32$$

$$u(cref)_{Marzo} = u(cref)_{(3)} = 1.25 \times \frac{3.2}{\sqrt{148}} = 0.33$$

$$u(cref)_{Abril} = u(cref)_{(4)} = 1.25 \times \frac{2.4}{\sqrt{146}} = 0.25$$

$$u(cref)_{Mayo} = u(cref)_{(5)} = 1.25 \times \frac{2.7}{\sqrt{143}} = 0.28$$

$$u(cref)_{Junio} = u(cref)_{(6)} = 1.25 \times \frac{3.1}{\sqrt{137}} = 0.33$$

$$u(cref)_{Julio} = u(cref)_{(7)} = 1.25 \times \frac{3.1}{\sqrt{141}} = 0.33$$

$$u(cref)_{Agosto} = u(cref)_{(8)} = 1.25 \times \frac{2.9}{\sqrt{151}} = 0.29$$

$$u(cref)_{Setiembre} = u(cref)_{(9)} = 1.25 \times \frac{2.2}{\sqrt{148}} = 0.23$$

$$u(cref)_{Octubre} = u(cref)_{(10)} = 1.25 \times \frac{2.3}{\sqrt{6}} = 1.17$$

$$u(cref)_{Noviembre} = u(cref)_{(11)} = 1.25 \times \frac{3.4}{\sqrt{7}} = 1.61$$

Una vez obtenidos los $u(Cref)$ de cada mensurando para cada participación en el control externo RIQAS, con estos datos se procedió a estimar la media cuadrática de las incertidumbres de los valores de referencia de las “n” encuestas ($RMS_{u(cref)}$), que viene a ser la raíz cuadrada del cociente entre la sumatoria, de las incertidumbres asociadas al material de referencia obtenidas de cada participación al cuadrado, sobre el número de veces que el laboratorio participó en la evaluación externa de la calidad (n), el resultado de esta estimación nos mostró la subcomponente $RMS_{u(cref)}$ de componente sistemático de incertidumbre, cuya fórmula se detalla a continuación:

$$RMS_{u(cref)} = \sqrt{\frac{\sum(u(Cref)^2)}{n}} \dots\dots\dots (7)$$

Donde:

$u(Cref)$: Incertidumbre del valor de referencia de cada participación en un programa de control externo de calidad

$RMS_{u(cref)}$: Media cuadrática de las incertidumbres de los valores de referencia de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

n: Número de encuestas de participación en un programa de control externo de calidad

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo de los datos recolectados y cálculos para el subcomponente $RMS_{u(cref)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre:

Tabla 4.

***u(Cref)** de cada participación en el control externo de calidad para glucosa en suero en mg/dL.*

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
u(Cref)	0.30	0.32	0.33	0.25	0.28	0.33	0.33	0.29	0.23	1.17	1.61	-

Nota. Se necesita un mínimo de 6 participaciones para poder estimar el subcomponente $RMS_{u(cref)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre, por ello se tomó en cuenta la mayor cantidad de participaciones en el periodo de 1 año. Para este ejemplo se consideró de enero a noviembre (11 participaciones), ya que en diciembre no hubo participación.

Con los datos de la Tabla 4, se procedió al cálculo del subcomponente $RMS_{u(cref)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre para glucosa en suero en mg/dL:

RMS u(cref):

$$= \sqrt{\frac{(0.30)^2 + (0.32)^2 + (0.33)^2 + (0.25)^2 + (0.28)^2 + (0.33)^2 + (0.33)^2 + (0.29)^2 + (0.23)^2 + (1.17)^2 + (1.61)^2}{11}}$$

$$= 0.66$$

b. Luego se registró el error de medida (EM%) obtenido cada participación de control externo de calidad. En algunos programas de evaluación externa de la calidad como RIQAS, ya viene establecido el error de medida en cada participación identificado como DEV%, por lo que este valor fue útil para la determinación del EM%. Una vez obtenidos los EM% de cada mensurando y en cada participación en el control externo RIQAS, con estos datos se procedió a estimar la media cuadrática de los EM% en las “n” encuestas ($RMS_{(Bias\%)}$), que viene a ser la raíz cuadrada del cociente entre la sumatoria, de los EM% obtenidas de cada participación al cuadrado, sobre el número de veces que el laboratorio participó en la evaluación externa de la calidad (n), el resultado

de esta estimación nos mostró la subcomponente $RMS_{(Bias\%)}$ del componente sistemático de incertidumbre, cuya fórmula se detalla a continuación:

$$RMS_{Bias\%} = \sqrt{\frac{\sum(Bias^2)}{n}} \dots\dots\dots(7)$$

Donde:

EM%: Error de medida o DEV%

$RMS_{Bias\%}$: Media cuadrática de los errores % de medida de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

n: número de encuestas de participación en un programa de control externo de calidad.

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo de los datos recolectados y cálculos para el subcomponente $RMS_{(Bias)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre:

Tabla 5.

DEV% de cada participación en el control externo de calidad para glucosa en suero en mg/dl

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
DEV%	2.9	0.0	0.0	4.7	-0.9	-0.7	-0.7	1.1	-3.9	-1.8	0.92	-

Nota. Se necesita un mínimo de 6 participaciones para poder estimar el subcomponente $RMS_{(Bias\%)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre, por ello se tomó en cuenta la mayor cantidad de participaciones en el periodo de 1 año. Para este ejemplo se consideró de enero a noviembre (11 participaciones), ya que en diciembre no hubo participación.

Con los datos de la Tabla 4, se procedió al cálculo del subcomponente $RMS_{(Bias\%)}$ de la estimación del componente sistemático de incertidumbre para glucosa en suero en mg/dL:

$$\begin{aligned}
 RMS(Bias\%) &= \sqrt{\frac{(2.9)^2 + (0)^2 + (0)^2 + (4.7)^2 + (0.9)^2 + (0.7)^2 + (0.7)^2 + (1.1)^2 + (3.9)^2 + (1.8)^2 + (3.2)^2}{11}} \\
 &= 2.38
 \end{aligned}$$

c. Finalmente, el componente sistemático de la incertidumbre, se calculó mediante la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de la incertidumbre asociada al material de referencia ($RMS_{u(Cref)}$) y la incertidumbre asociada al procedimiento ($RMS_{(Bias\%)}$) que ya fueron estimadas con las ecuaciones (6) y (7), respectivamente:

$$u(Bias) = \sqrt{RMS_{u(Cref)}^2 + RMS_{Bias\%}^2} \dots\dots\dots (8)$$

Donde:

$RMS_{u(Cref)}$: Media cuadrática de las incertidumbres de los valores de referencia de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

$RMS_{Bias\%}$: Media cuadrática de los errores % de medida de las “n” encuestas de un programa de control externo de calidad.

$u(Bias)$: Componente de incertidumbre de medida asociado a posibles efectos sistemáticos.

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo los cálculos para la estimación del componente sistemático de incertidumbre ($u(Bias\%)$):

Estimación del componente sistemático de incertidumbre para glucosa en suero en mg/dL:

$$u(\text{Bias}\%) = \sqrt{\frac{(0.66)^2 + (2.38)^2}{2}} = 1.7$$

Tabla 6.

Resumen de los cálculos para $u(\text{Bias}\%)$ de glucosa en suero en mg/dL

<i>Analito</i>	<i>Unidades</i>	$\text{RMS}_{u(\text{cref})}$	$\text{RMS}_{\text{Bias}\%}$	$u(\text{Bias})$
Glucosa	mg/dl	0.66	2.38	1.7

3.6.1 Estimación de la incertidumbre combinada (u_c)

Es la incertidumbre resultante pero no se asocia directamente con ningún resultado específico ya que se utilizan datos de validación anteriores. Para ello se utilizó los resultados obtenidos al estimar los componentes aleatorio y sistemático en base a las ecuaciones (5) y (8), mediante la raíz cuadrada de la sumatoria de los cuadrados de cada componente.

$$u_c = \sqrt{u(\text{Rw})^2 + u(\text{Bias})^2} \dots\dots\dots(9)$$

Donde:

$u(\text{Rw})$: Componente de incertidumbre asociado a la imprecisión (componente aleatorio).

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

u_c : Incertidumbre típica combinada del mensurando.

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo los cálculos para la estimación de la incertidumbre combinada(u_c) utilizando los resultados obtenidos de cada componente de incertidumbre para dicho mensurando

Estimación de la incertidumbre combinada para glucosa en suero en mg/dL:

$$u_c = \sqrt{(3)^2 + (1.7)^2} = 3.44$$

3.6.2 Estimación la incertidumbre expandida (U)

Se estimó mediante el producto de la incertidumbre combinada ya calculada utilizando la ecuación (9) y el factor de cobertura al 95% de confianza

$$U = U_c \cdot k \dots\dots\dots (10)$$

Donde:

k: factor de cobertura; k=2, con un intervalo de confianza al 95%

U: Incertidumbre expandida

Ejemplo:

Continuando la estimación de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo del cálculo para la estimación de la incertidumbre expandida(U) utilizando el resultado obtenido de la incertidumbre combinada para dicho mensurando, considerando un factor de cobertura igual a 2 para un intervalo de confianza al 95%.

Estimación de la incertidumbre expandida para glucosa en suero en mg/dL:

$$U = (3.44) \times (2) = 6.9$$

3.6.3 Estimación de los límites tolerables de incertidumbre (Utg)

a. Aislar los valores de Ng y CV%g de un conjunto de encuestas

b. Generar el producto del número de participantes del grupo par por el coeficiente variación del grupo para para cada participación en el control externo de calidad, a través de la siguiente fórmula:

$$Ng * CV\%g \dots\dots\dots (11)$$

c. Realizar una sumatoria de los valores de Ng * CV%g con la siguiente fórmula:

$$\sum Ng * CV\%g = ((Ng(1) * CV\%g(1)) + (Ng(2) * CV\%g(2)) + \dots + (Ng(n) * CV\%g(n))) \dots\dots (12)$$

d. Realizar una sumatoria de los valores de Ng con la siguiente fórmula:

$$\sum Ng = (Ng(1) + Ng(2) + \dots + Ng(n)) \dots\dots\dots(13)$$

e. Dividir la media ponderada de la variable coeficiente de variación de grupo, calculada como el valor de la sumatoria de los valores de Ng * CV%g entre el valor de la sumatoria de los valores de Ng, con la siguiente fórmula:

$$MP(CV_{grupo}) = \frac{\sum(Ng * CV\%g)}{\sum Ng} \dots\dots\dots(14)$$

f. Finalmente multiplicar le valor obtenido con la fórmula 13, por 2.6

$$U(tg) = \frac{\sum(Ng * CV\%g)}{\sum Ng} \times 2.6 \dots\dots\dots(15)$$

Donde:

Ng: número de participantes del grupo par.

CV%g: coeficiente de variación del grupo par.

n: número de participaciones en el control externo de calidad

MP(CV_{grupo}): media ponderada de la variable coeficiente de variación de grupo

U_{tg} = Incertidumbre expandida objetivo

Ejemplo:

Continuando el ejemplo para glucosa en suero en mg/dl, en esta sección se presenta un ejemplo del cálculo para los límites tolerables de incertidumbre (U_{tg}) utilizando datos de participación en esquemas de evaluación externa de la calidad RIQAS.

Tabla 7.

Valores de Ng y CV%g para glucosa en suero en mg/dL

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
CV%g	2.6	2.9	3.2	2.4	2.7	3.1	3.1	2.9	2.2	2.3	3.4	-
Ng	115	128	148	146	143	137	141	151	148	6	7	-

Nota: Los datos de la Tabla 7 fueron extraídos de 11 informes RIQAS correspondientes a las participaciones efectivas en el control externo de calidad. No se consideraron los datos del mes de diciembre, ya que el laboratorio no participó de esa evaluación.

Tabla 8.

*Valores de Ng *CV%g para glucosa en suero en mg/dl*

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
CV%g * Ng	299	371.2	473.6	350.4	386.1	424.7	437.1	437.9	325.6	13.8	23.8	-

Nota: En esta tabla se muestran los valores obtenidos de multiplicar cada CV%g con su respectivo Ng registrados en la Tabla 7.

Tabla 9.

*$\sum Ng$ y $\sum (Ng * CV\%g)$ para glucosa en suero en mg/dl*

Sumatorias	Cálculo
Sumatoria de N° laboratorios del grupo par	$\sum Ng = (115 + 128 + 148 + 146 + 143 + 137 + 141 + 151 + 148 + 6 + 7)$ $= 1270.00$
Sumatoria de CV% * Ng	$\sum Ng * CV\%g = (299 + 371.2 + 473.6 + 350.4 + 386.1 + 424.7 + 437.1 + 437.9 + 325.6 + 13.8 + 23.8)$ $= 3543.20$

Como penúltimo paso, se dividió el valor de $\sum (Ng * CV\%g)$ entre el valor de $\sum Ng$ para hallar la media ponderada de la variable coeficiente de variación de grupo de glucosa en suero en mg/dl:

$$MP(CV_{grupo}) = \frac{\sum (Ng * CV\%g)}{\sum Ng} = \frac{1270}{3543.2} = 2.8$$

Finalmente se multiplicó el valor obtenido de la división del valor de $\sum (Ng * CV\%g)$ entre el valor de $\sum Ng$, por 2.6, para obtener el límite tolerable (Utg) de incertidumbre de la glucosa en suero en mg/dl:

$$Utg = \frac{\sum (Ng * CV\%g)}{\sum Ng} \times 2.6 = 7.1$$

Una vez obtenido los valores de incertidumbre, y de enfrentarlos con sus respectivo limites tolerables, el laboratorio debe tener disponible estos datos, ya sea para incluirlos en los reportes acompañando al resultado de la medición o brindarlos cuando estos sean solicitados. Para ello se debe mostrar el valor del resultado obtenido del mensurando añadiendo su respectiva la expresión final de la incertidumbre como se describe para el ejemplo de la glucosa en suero:

Ejemplo: Glucosa 110 mg/dl

$$U_{Glucosa} = 6.9\%$$

110 mg/dl -----100%

X ----- 6.9%

$$X = 7.60 \text{ mg/dl}$$

Glucosa; mg/dl → (110 ± 7.60) mg/dl

3.7 Análisis de datos

I. Para la obtención de datos que permitan el cálculo del componente aleatorio:

- Software de Control de Calidad Interno para los ensayos cuantitativos, MedLab QC
- Material de control interno de calidad
- Datos de control de calidad interno
- Coeficiente de variación del laboratorio de cada nivel de control

II. Para la obtención de datos que permitan el cálculo del componente sistemático:

- Material de control externo de calidad
- Informes de los Programa de evaluación externa de la calidad RIQAS del 2022.
- Sesgo del laboratorio para cada participación
- Incertidumbre de medida asociado al material de control externo en cada participación

III. Para la obtención de datos que permitan el cálculo de los límites de aceptabilidad:

- Ng: número de participantes del grupo par del control externo
- CVg: coeficiente de variación del grupo par del control externo

IV. Para el desarrollo de los cálculos que permitan la estimación de la incertidumbre de medida, se usó hojas de cálculos en Microsoft Excel siguiendo los lineamientos de la Guía Nordtest TR537, detallados en los anexos (B, C, D, E, F, G)

IV. RESULTADOS

4.1.Especificación del mensurando

Como se describió en los procedimientos, se tomó en cuenta la matriz y las unidades de concentración de cada analito para poder realizar la especificación del mensurando y cumplir el primer paso del proceso de la estimación de la incertidumbre. La lista de la especificación de cada analito se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10.

Especificación de cada mensurando incluido en el presente estudio

Analito	Matriz	Unidades de medida	Especificación del mensurando
Albúmina	Suero	g/dl	Albúmina en suero en g/dl
TGP	Suero	U/l	TGP en suero en U/l
Amilasa	Suero	U/l	Amilasa en suero en U/l
TGO	Suero	U/l	TGO en suero en U/l
Bilirrubina total	Suero	mg/dl	Bilirrubina total en suero en mg/dl
Colesterol	Suero	mg/dl	Colesterol en suero en mg/dl
CK	Suero	U/l	CK en suero en U/l
Creatinina	Suero	mg/dl	Creatinina en suero en mg/dl
GGT	Suero	U/l	GGT en suero en U/l
Glucosa	Suero	mg/dl	Glucosa en suero en mg/dl

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasa total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

4.2. Estimación del componente aleatorio de la incertidumbre $u(R_w)$

En la Tabla 11 se detalla los resultados obtenidos luego de la cuantificación componente aleatorio de incertidumbre para cada uno de los mensurando incluidos en este trabajo de tesis. Estos valores se obtuvieron luego de aplicar la fórmula detallada en la ecuación 4.

Tabla 11.

Estimación del componente aleatorio de incertidumbre $u(R_w)$ para cada mensurando

Analito	Unidades	Nivel	CV _{RW} % acumulado	$u(R_w)$
Albúmina	g/dl	N1	2.39	2.3
		N2	2.14	
TGP	U/l	N1	6.88	5.4
		N2	3.37	
Amilasa	U/l	N1	3.81	3.2
		N2	2.44	
TGO	U/l	N1	1.98	2.4
		N2	2.84	
Bilirrubina total	mg/dl	N1	3.98	3.3
		N2	2.49	
Colesterol	mg/dl	N1	1.81	1.8
		N2	1.87	
CK	U/l	N1	2.73	2.8
		N2	2.82	
Creatinina	mg/dl	N1	2.72	2.6
		N2	2.52	
GGT	U/l	N1	3.63	3.4
		N2	3.10	
Glucosa	mg/dl	N1	2.93	3.0
		N2	3.03	

4.3. Estimación del componente sistemático de la incertidumbre $u(\text{Bias})$

Los resultados presentados en la Tabla 12 corresponde a la cuantificación del componente de incertidumbre asociado a efectos de errores sistemáticos para cada analito; además de este valor se muestran los subcomponentes que contribuyeron en su cálculo basado en la ecuación 8.

Tabla 12.

Estimación del componente sistemático de la incertidumbre $u(\text{Bias})$ para cada mensurando

Analito	Unidades	$\text{RMS}_{u(\text{cref})}$	$\text{RMS}_{\text{Bias}\%}$	$u(\text{Bias})$
Albúmina	g/dl	0.39	4.17	3
TGP	U/l	1.34	6.12	4.4
Amilasa	U/l	0.75	4.75	3.4
TGO	U/l	0.88	3.97	2.9
Bilirrubina total	mg/dl	0.91	6.86	4.9
Colesterol	mg/dl	1.24	2.56	2
CK	U/l	2.12	5.79	4.4
Creatinina	mg/dl	0.38	1.93	1.4
GGT	U/l	0.40	2.16	1.6
Glucosa	mg/dl	0.65	2.38	1.7

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasas total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

4.4. Estimación de la incertidumbre combinada (uc)

La tabla 13 contiene el consolidado de los resultados presentados en las Tablas 11 y 12, correspondientes a la columna del componente aleatorio de incertidumbre (u_{Rw}) y columna del componente sistemático de incertidumbre ($u(\text{Bias})$); y en una última columna se aplicó la ecuación 9 para combinar ambos componentes y así obtener el valor de la incertidumbre combinada (u_c) mostrada.

Tabla 13.

Estimación de la incertidumbre combinada (u_c) para cada mensurando

Analito	Unidades	u_{Rw}	$u(\text{Bias})$	u_c
Albúmina	g/dl	2.3	3.0	3.73
TGP	U/l	5.4	4.4	7.00
Amilasa	U/l	3.2	3.4	4.67
TGO	U/l	2.4	2.9	3.77
Bilirrubina total	mg/dl	3.2	4.9	5.85
Colesterol	mg/dl	3.3	2.0	3.88
CK	U/l	2.8	4.4	5.16
Creatinina	mg/dl	2.6	1.4	2.97
GGT	U/l	3.4	1.6	3.72
Glucosa	mg/dl	3.0	1.7	3.45

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasas total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

4.5. Estimación la incertidumbre expandida (U)

El último paso corresponde a la estimación de la incertidumbre expandida (U), que implica lograr un nivel de confianza del valor estimado de incertidumbre de cada mensurando, mediante el uso de la ecuación 10 usando un factor de cobertura $k=2$, que representa un intervalo de confianza del 95%. Los valores obtenidos para la incertidumbre expandida se encuentran en la Tabla 14.

Tabla 14.

Estimación la incertidumbre expandida (U) para cada mensurando

Analito	Unidades	Factor de cobertura	U
Albúmina	g/dl	2	7.5
TGP	U/l	2	14.0
Amilasa	U/l	2	9.3
TGO	U/l	2	7.5
Bilirrubina total	mg/dl	2	11.7
Colesterol	mg/dl	2	7.8
CK	U/l	2	10.3
Creatinina	mg/dl	2	5.9
GGT	U/l	2	7.4
Glucosa	mg/dl	2	6.9

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasa total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

4.6. Estimación de los límites tolerables de incertidumbre (U_{tg})

La Tabla 15, muestra los límites tolerables de incertidumbre (U_{target}) obtenidos para cada mensurando luego de aplicar la ecuación 11 correspondiente al coeficiente de variación promedio ponderado multiplicado por 2.6 con un intervalo de confianza al 95%.

Tabla 15.

Estimación de los límites tolerables de incertidumbre (U_{tg}) para cada mensurando

Analito	Unidades	CVPP%	U _{target}
Albúmina	g/dl	3.5	9.0
TGP	U/l	5.7	14.9
Amilasa	U/l	5.8	15.2
TGO	U/l	2.8	7.3
Bilirrubina total	mg/dl	7.3	18.9
Colesterol	mg/dl	6.1	15.9
CK	U/l	5.6	14.6
Creatinina	mg/dl	3.1	8.0
GGT	U/l	3.3	8.5
Glucosa	mg/dl	2.7	7.1

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasas total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

4.7.Comparación de la incertidumbre obtenida frente al Utg

Uno de los objetivos específicos de este trabajo fue enfrentar las incertidumbres de medida obtenidos para cada mensurando frente a sus respectivos límites tolerables, de tal manera que de pueda determinar qué analitos poseen una incertidumbre aceptable. La Tabla 16 muestra los criterios de aceptabilidad de cada mensurando de acuerdo a la comparación obtenida.

Tabla 16.

Criterio de aceptabilidad luego de la comparación de la incertidumbre obtenida frente al Utg

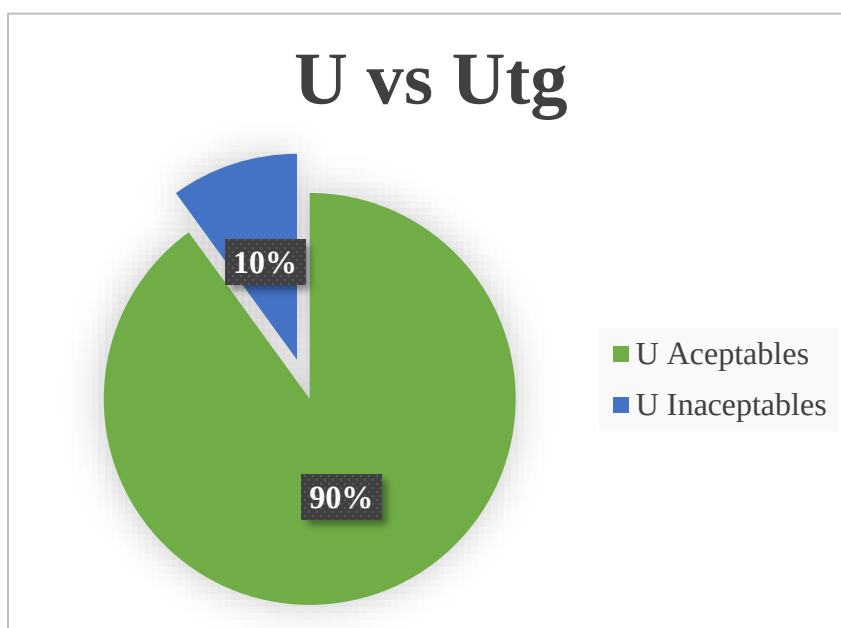
Analito	Unidades	U	Utg	Interpretación
Albúmina	g/dl	7.5	9.0	Aceptable
TGP	U/l	14.0	14.9	Aceptable
Amilasa	U/l	9.3	15.2	Aceptable
TGO	U/l	7.5	7.3	Inaceptable
Bilirrubina total	mg/dl	11.7	18.9	Aceptable
Colesterol	mg/dl	7.8	15.9	Aceptable
CK	U/l	10.3	14.6	Aceptable
Creatinina	mg/dl	5.9	8.0	Aceptable
GGT	U/l	7.4	8.5	Aceptable
Glucosa	mg/dl	6.9	7.1	Aceptable

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasas total – GGT: Gamma Glutamilo Transferasa.

Una vez obtenido los valores estimados de la incertidumbre para cada mensurando incluido en este trabajo, se procedió a enfrentarlos con los límites tolerables obtenidos también para cada mensurando, en el cual se observa que de 10 mensurandos evaluados; solo 1, amilasa, posee una incertidumbre de medida que sobrepasa los límites de aceptabilidad, sugiriendo la necesidad de poder evaluar de dónde proviene la mayor fuente de incertidumbre y así poder generar una mejora dependiendo de las fuentes de incertidumbre identificadas. Por otro lado, el 90% de los mensurados, poseen incertidumbres dentro de los límites tolerables de incertidumbre establecidos, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2.

Proporción de mensurando aceptables e inaceptables de acuerdo a la incertidumbre obtenida



4.8.Expresión final de la incertidumbre en unidades de concentración

Tomando los valores de incertidumbre estimados presentados en la Tabla 14 para cada analito; en la Tablas 15 se detalla su expresión final en unidades de concentración con un resultado propuesto.

Tabla 17.*Expresión final de la incertidumbre para albúmina en suero en g/dl*

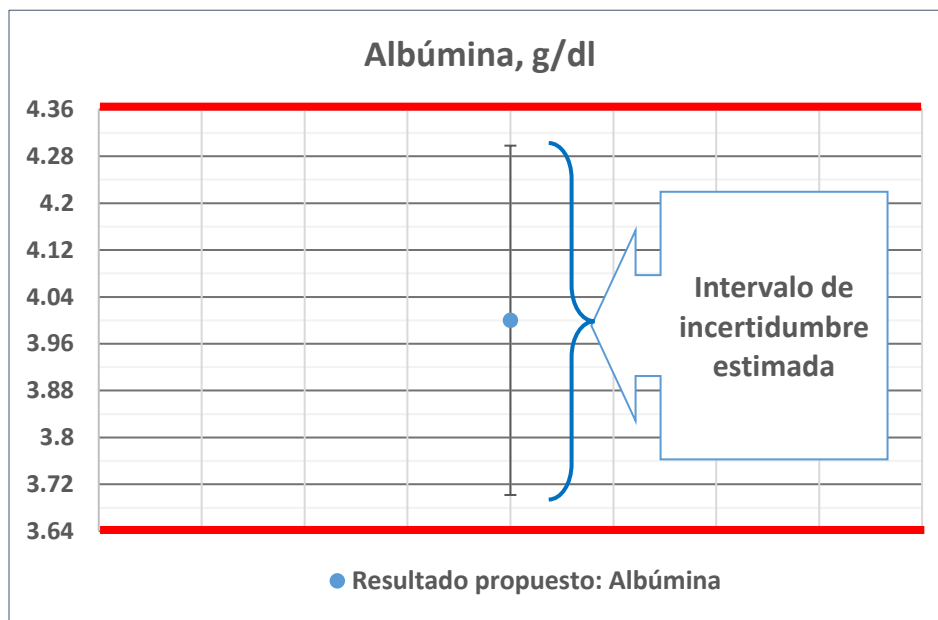
Analito	Unidades	U %	Resultados propuestos	Expresión final
Albúmina	g/dl	7.5	4	Albúmina en suero; g/dl $\rightarrow (4 \pm 0.30)$ g/dl
TGP	U/l	14.0	30	TGP en suero; U/l $\rightarrow (30 \pm 4.20)$ U/l
Amilasa	U/l	9.3	88	Amilasa en suero; U/l $\rightarrow (88 \pm 8.21)$ U/l
TGO	U/l	7.5	7	TGO en suero; U/l $\rightarrow (7 \pm 0.53)$ U/l
Bilirrubina total	mg/dl	11.7	1	Bilirrubina total en suero; mg/dl $\rightarrow (1 \pm 0.12)$ mg/dl
Colesterol	mg/dl	7.8	185	Colesterol en suero; mg/dl $\rightarrow (185 \pm 14.36)$ mg/dl
CK	U/l	10.3	300	CK; U/l $\rightarrow (300 \pm 30.99)$ U/l
Creatinina	mg/dl	5.9	0.5	Creatinina; mg/dl $\rightarrow (0.5 \pm 0.03)$ mg/dl
GGT	U/l	7.4	35	GGT; U/l $\rightarrow (35 \pm 2.60)$ U/l
Glucosa	mg/dl	6.9	110	Glucosa; mg/dl $\rightarrow (110 \pm 7.60)$ mg/dl

Nota: TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica – TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética - CK: Creatina kinasa total – GGT: Gamma Glutamyl Transferasa.

En el marco teórico de acuerdo a lo establecido por la VIM se definió a la incertidumbre como “un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando”, por ello, en las Figuras 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 se presenta de forma gráfica, el intervalo generado por cada incertidumbre estimada, intervalo en el cual puede estar contenido el valor verdadero de cada mensurando para los resultados propuestos de la Tabla 17.

Figura 3.

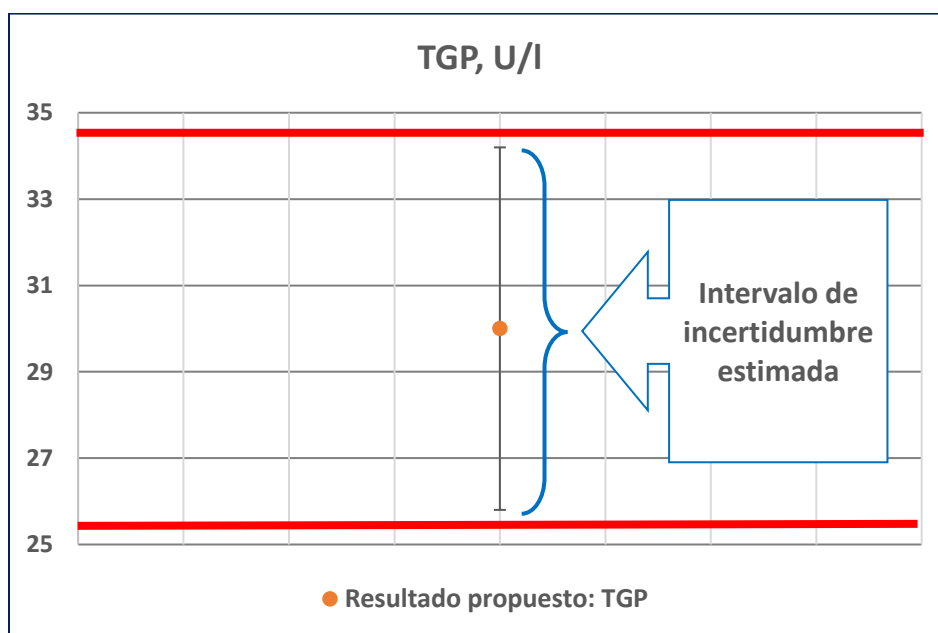
Expresión final de la incertidumbre para albúmina en suero en g/dl



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 4.

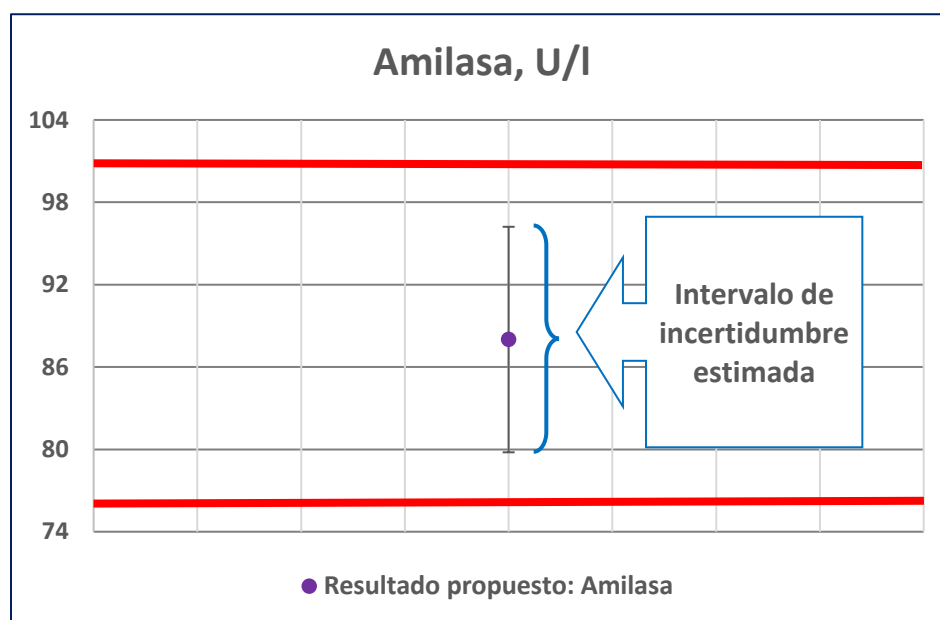
Expresión final de la incertidumbre para Transaminasa Glutámico Pirúvica en suero en U/l



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 5.

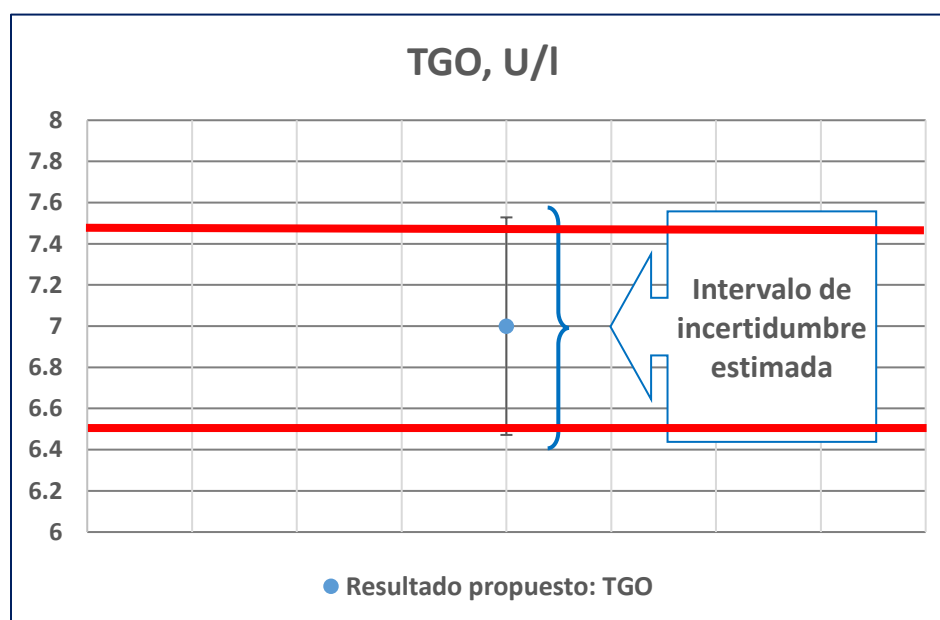
Expresión final de la incertidumbre para amilasa en suero en U/I



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 6.

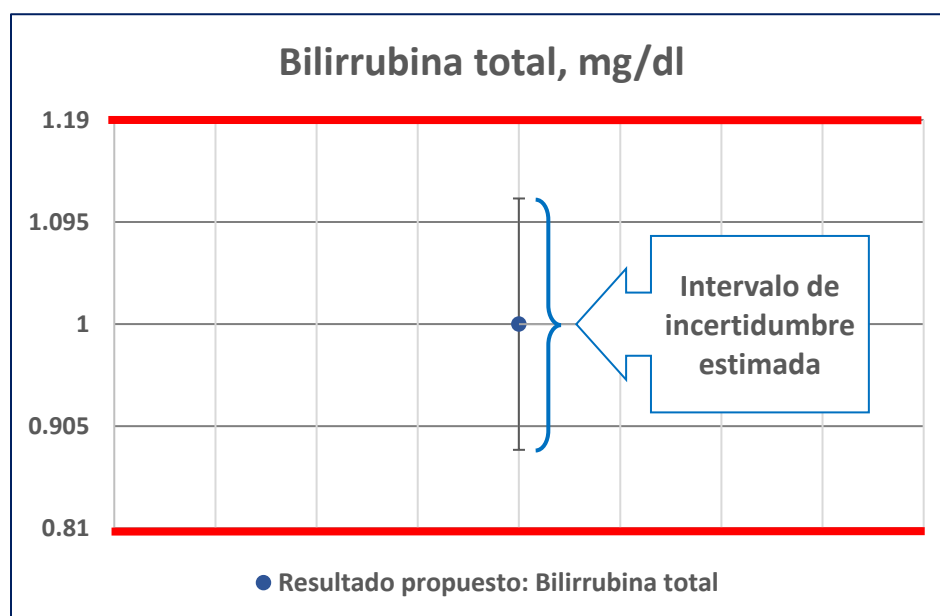
Expresión final de la incertidumbre para Transaminasa Glutámico Oxalacética en suero en U/I



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 7.

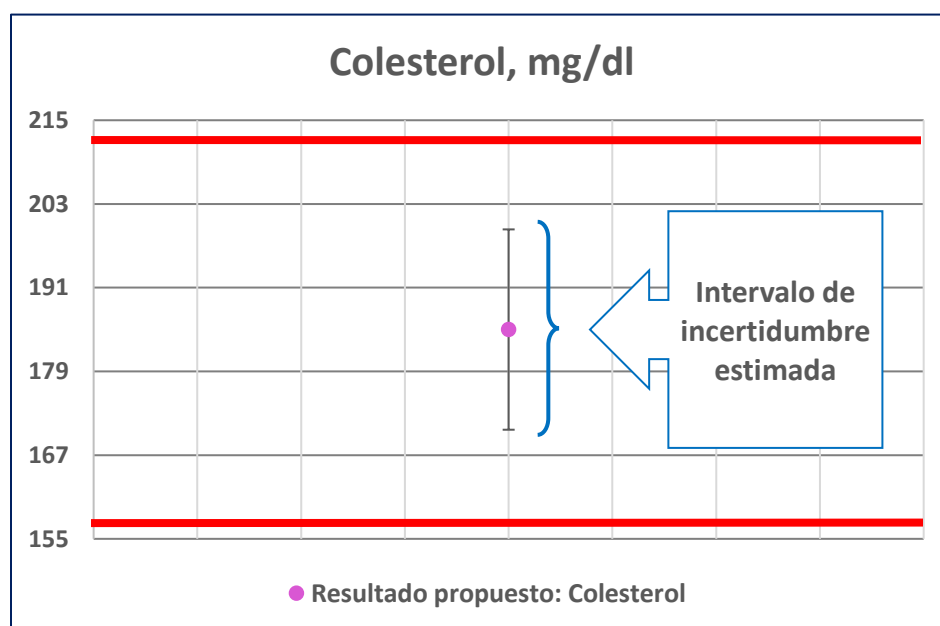
Expresión final de la incertidumbre para bilirrubina total en suero en mg/dl.



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 8.

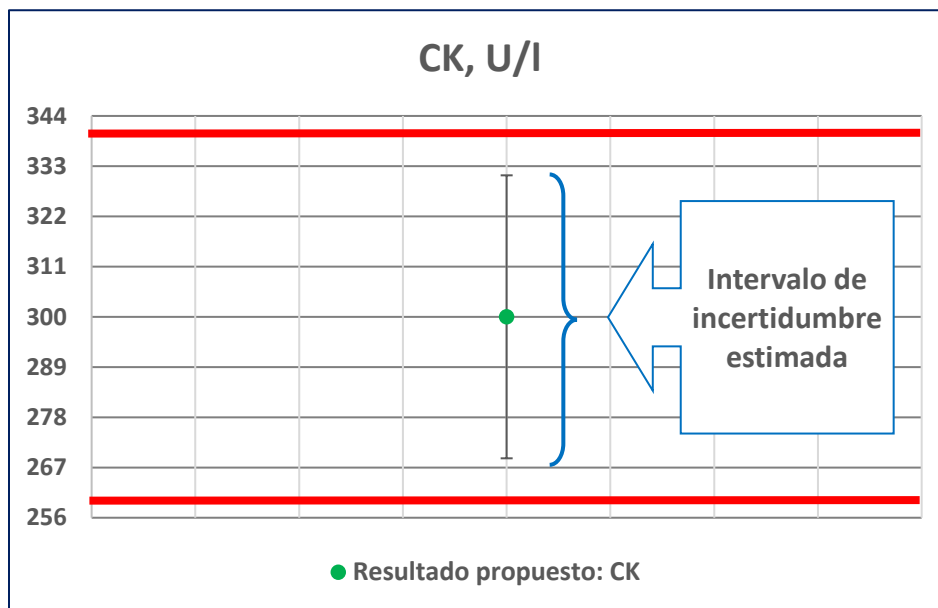
Expresión final de la incertidumbre para colesterol en suero en mg/dl.



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 9.

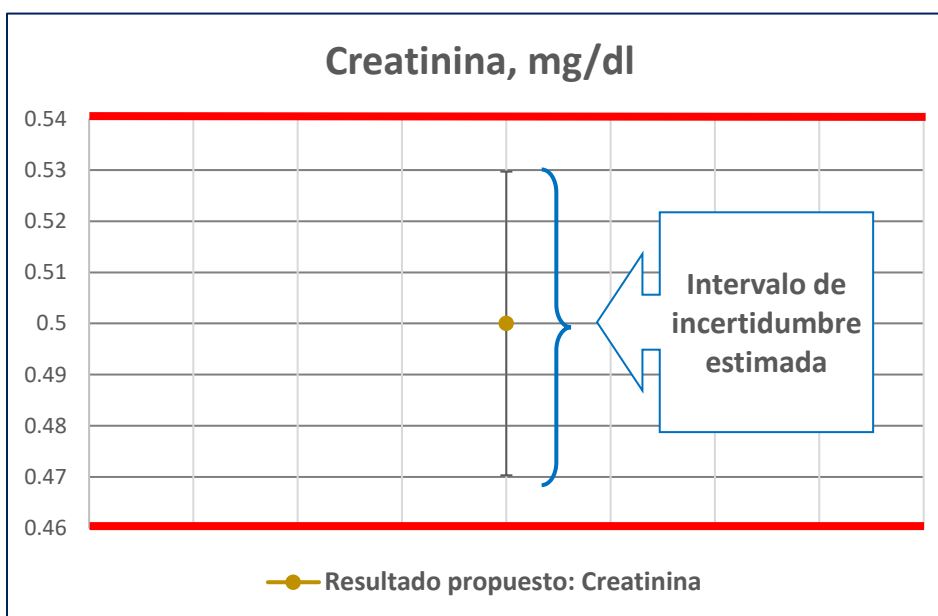
Expresión final de la incertidumbre para CK en suero en U/l.



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 10.

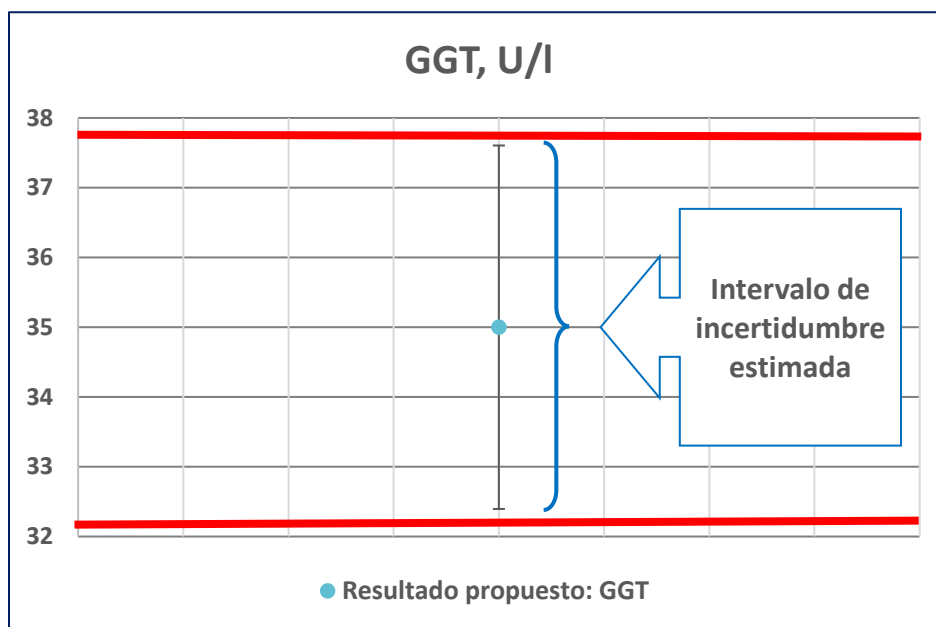
Expresión final de la incertidumbre para creatinina en suero en mg/dl.



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 11.

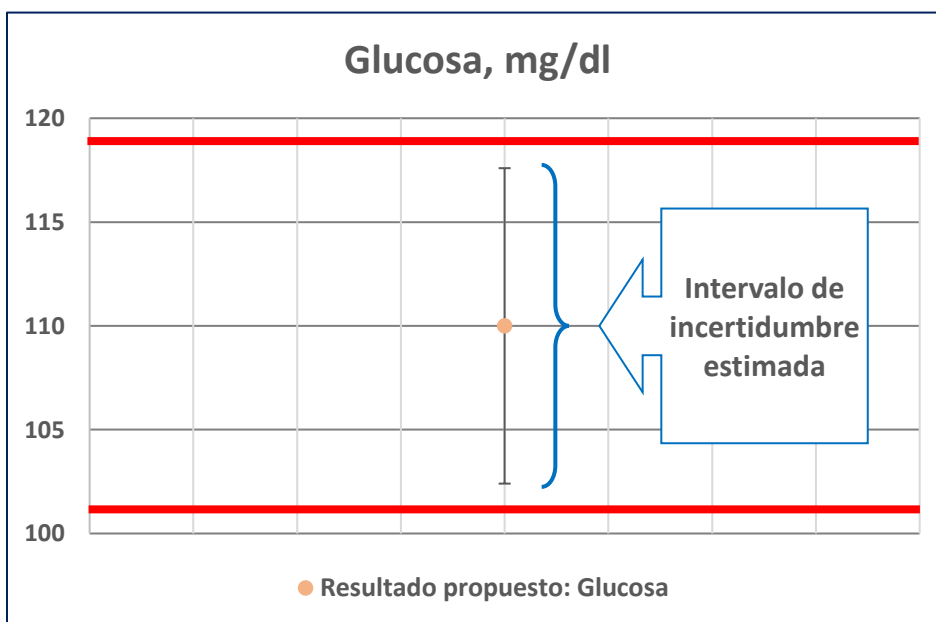
Expresión final de la incertidumbre para Gamma glutamil transferasa en suero en U/l



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

Figura 12.

Expresión final de la incertidumbre para glucosa en suero en mg/dl.



Nota.. - Límites tolerables de incertidumbre

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio fue estimar la incertidumbre de medida usando un enfoque Top Down para 10 mensurandos incluyendo albúmina, ALT, AST, amilasa, bilirrubina total, colesterol, CK, gamma glutamil transpeptidasa, creatinina y glucosa de manera muy similar a los estudios realizados por los investigadores Salazar (2018), Bignone et al. (2019) y Martinello et al. (2020), quienes también utilizaron datos de control de calidad interno y datos de control de calidad externo para estimar la incertidumbre de los mensurandos que ellos incluyeron.

Agregando a lo anterior, la estimación de la incertidumbre de medida se basó en el modelo de aproximación Top down presentado por Nordtest TR₅₃₇ al igual que los autores Bignone, Martinello, Zumbado, Qin y Cubukcu; coincidiendo con ellos en que el uso de la guía Nordtest TR₅₃₇ resultó ser un método sencillo y útil para la estimación de la incertidumbre en laboratorio clínicos, siguiendo una serie de etapas para llegar a la estimación de la incertidumbre

Para dar inicio al proceso de la estimación de la incertidumbre el modelo de aproximación utilizado en esta investigación sugiere que se debe realizar la definición del mensurando, tarea que resultó ser sencillo al incluir el nombre del analito, la matriz biológica y las unidades de medidas, en contraste con los autores mencionados en los primeros párrafos de esta discusión, por ejemplo Salazar agregó la metodología y modelo de plataforma analítica, por otro lado Bignone incluyó además, datos de calibración y control utilizados. Los otros autores no mencionaron el detalle de este paso, que sin duda alguna cuanto más específico sea la definición del mensurando, al analito en cuestión se le asignará una incertidumbre específica de acuerdo con el uso previsto

A nivel metodológico la obtención de resultados con el uso de esta metodología permitió poder integrar las dos fuentes de incertidumbres más importantes, relacionados a factores aleatorios y sistemáticos de tal manera que, al obtener las incertidumbres de cada analito, se pueda

realizar una evaluación cuantitativa acerca de qué tipos de factores intervienen el aumento del valor de la incertidumbre.

En un 90% de los analitos evaluados obtuvieron una incertidumbre menor a los límites tolerables de incertidumbre calculados, identificando a la transaminasa glutámico oxalacética ($U=7.5\%$) como el mensurando que por una mínima escala supera el límite tolerable ($U_{tg}=7.3\%$), esto permite ver que el intervalo en el cual puede estar contenido el valor real de los resultados de transaminasa glutámico oxalacética, es grande frente a lo esperado. Ante esta observación es relevante poder hacer una revisión de las principales fuentes de incertidumbre en este mensurando

Teniendo en cuenta los estudios seleccionados como antecedentes para dar respaldo a la presente tesis se puede demostrar que es viable replicar este modelo de estimación de incertidumbre a diversas áreas y/o servicios de laboratorio que incluyan la medición de parámetros cuantitativos y que incluso los laboratorios pueden seleccionar los datos de control de calidad que tengan a disposición.

Tanto los resultados como la metodología aplicada en este estudio podrán ser un precedente nacional para laboratorios que en el camino de obtener la acreditación en la norma 15189, pueda cumplir con el apartado acerca del cálculo de la incertidumbre de medida en métodos cuantitativos. Además de ello servirá para impulsar futuras investigaciones relacionadas al tema central, la incertidumbre.

VI. CONCLUSIONES

- 6.1 El objetivo principal de esta tesis fue estimar la incertidumbre de medida para 10 analitos en el periodo de un año, y como resultado de aplicar los lineamientos de la guía Nordtest TR537 que corresponde al enfoque Top Down, se demuestra que es el modelo que mejor se ajusta a la realidad de los laboratorios clínicos pues se incluyó los datos de precisión y sesgo cuantificados luego de la monitorización del control de calidad interno y externo, herramientas que por lo general la mayoría de laboratorios suelen tener a la mano.
- 6.2 En el marco teórico de este trabajo se describió los lineamientos de la guía Nordtest TR537, en la práctica, el enfoque para estimar la incertidumbre de medida se puede seleccionar, dependiendo principalmente del propósito de realizar mediciones y de acuerdo a la disponibilidad de los datos de origen. Por ello, en el capítulo III se abordó a detalle los pasos incluidos en la guía, de acuerdo a la realidad del laboratorio y las herramientas de calidad con las que contaba. De esta manera se logró cumplir de forma clara y detallada con la ejecución del procedimiento para la estimación de la incertidumbre los 10 analitos en cuestión.
- 6.3 Asimismo, se destaca los esfuerzos de los investigadores que precedieron este estudio, quienes utilizaron el mismo enfoque y lineamientos para incluir las fuentes de incertidumbre y con ello poder determinar los valores estimados del componente sistemático y aleatorio en el cálculo de la incertidumbre. En este estudio, la aplicación de diversas operaciones en hojas de cálculo siguiendo las recomendaciones de la guía Nordtest TR537 para obtener el valor estimado de cada componente, resultó ser de fácil implementación en los laboratorios clínicos si la necesidad de contar con grandes y sofisticados recursos informáticos, pues tan solo bastó con realizar una correcta recopilación de datos y plasmarlos en las operaciones detalladas en el capítulo de metodología.

6.4 Al haber obtenido la estimación de ambas componentes de incertidumbre, fueron combinadas, y luego el modelo de aproximación utilizado en este trabajo propone la expansión de la incertidumbre, mediante un factor de cobertura que permitiera expresar la incertidumbre dentro de un intervalo de confianza del 95.5%, el valor del factor utilizado fue 2 y como desafío final los valores de incertidumbre expandida de cada analito fueron enfrentados con sus respectivos límites tolerables de incertidumbre, concluyendo que la mayoría de analitos presentaba una incertidumbre con una relación de aceptabilidad frente a los límites tolerables de incertidumbre, a excepción de transaminasa glutámico oxalacética, cuyo valor de incertidumbre superó el valor de incertidumbre tolerable correspondiente.

VII. RECOMENDACIONES

- 7.1 Con el objetivo de incrementar la confiabilidad de los resultados y obtener una acreditación bajo la norma ISO 15189, se recomienda que los laboratorios clínicos sigan lineamientos con enfoque Top Down para la estimación de la incertidumbre, pues los datos empleados para dicha estimación hacen que el proceso sea sencillo, optimizando de esa manera tiempo valioso para el laboratorio
- 7.2 Respecto a la ejecución del procedimiento para la estimación de la incertidumbre es recomendable que los laboratorios encuentren un equilibrio entre la teoría (los enfoques y lineamientos existentes para la estimación) y la realidad del laboratorio (uso revisado de la prueba y herramientas de control de calidad trabajados) de esta manera obtener valores de incertidumbre útiles para agregar confiabilidad y exactitud a los procedimientos de medida
- 7.3 Cabe destacar que, aparte de las diferentes fuentes de componentes de incertidumbre, el proceso general es siempre el mismo para los diferentes modelos de aproximación. El proceso siempre comienza con la especificación de mensurando, lo que significa que es necesario aclarar y definir las características de lo que se pretende medir. Además de ello, el uso de un enfoque combinado con datos de precisión y sesgo que finalmente representarán cada componente, se considera el más efectivo por ello, se recomienda el seguimiento adecuado del control de calidad e interno de tal manera que la estimación de la incertidumbre sea objetiva.
- 7.4 Finalmente, no basta solo con realizar la estimación de la incertidumbre de medida para los procesos cuantitativos, ya que la norma ISO 15189 insta a los laboratorios clínicos a que estos puedan ser enfrentados a límites aceptables de incertidumbre que permitan indicar la cantidad de incertidumbre que puede ser tolerable. Es aquí donde se reflexiona acerca de qué tan grande

puede ser ese intervalo de valores donde se encuentre el valor real de cada resultado de medida.

VII. REFERENCIAS

- Bignone, C., Osinde, E., Pace, M. C., Maggioni Blanco, I., Molfese, A., Osta, V., & Ayuso, S. (2019). Evaluación del comportamiento en términos de error total y 6Sigma y estimación de la incertidumbre de medida de 16 magnitudes de bioquímica clínica. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 12(2), 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.01.001>
- Centro de Metrología Español, (2008). *Evaluación de datos de medición Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida*.
<https://www.cem.es/sites/default/files/gum20digital1202010.pdf>
- Cerioti, F. (2018). Deriving proper measurement uncertainty from Internal Quality Control data: An impossible mission? *Clinical Biochemistry* 57(2) 37–40.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.019>
- Chen, H. (2011). Two evaluation budgets for the measurement uncertainty of glucose in clinical chemistry. *Korean Journal of Laboratory Medicine*, 31(3), 167–171.
<https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.167>
- Çubukçu, H. (2019). Uncertainty of measurement for 14 immunoassay analytes: application to laboratory result interpretation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 79(2) 117–122. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1550806>
- Dallas, G. (2016). Measurement uncertainty for clinical laboratories-A revision of the concept. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(8), 1303–1307.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0311>
- Entidad Nacional de Acreditación. (2005). *Guía para la expresión de la incertidumbre en los ensayos cuantitativos G-ENAC-09*. [http://www.organismouruguayodeacreditacion.org/G-ENAC-09%20Rev\[1\].1.pdf](http://www.organismouruguayodeacreditacion.org/G-ENAC-09%20Rev[1].1.pdf)

- EURACHEM. (2012). *Guía CG 4 EURACHEM / CITAC Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas analíticas*.
[https://www.academia.edu/34294391/Gu%C3%ADa CG_4_EURACHEM_CITAC](https://www.academia.edu/34294391/Gu%C3%ADa	CG_4_EURACHEM_CITAC)
- EURACHEM. (2019). *Guía EURACHEM / CITAC Establecimiento y Empleo de la Incertidumbre Objetivo en la Medición Química*. www.eurachem.org.
- EUROLAB. (2007). *European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories Measurement uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation*. www.eurolab.org
- Food and Agriculture Organization. (2006). *Directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados*. https://www.fao.org/input/download/standards/10692/cxg_059s.pdf
- Figuroa, E. (2017). Normatividad relacionada al control de calidad analítica en los laboratorios clínicos del Perú. *CMP Acta Medica Peruana* (Lima), 34(3), 237-243.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172017000300013&script=sci_abstract
- Hawking, S. (1988). *Historia del tiempo del Big Bang a los Agujeros Negros*.
https://antroposmoderno.com/word/Stephen_Hawking_Historia_del_Tiempo.pdf
- IAAC. (2003). *Introducción del Concepto de Incertidumbre de Medición en el Ensayo en Asociación con la Aplicación de la Norma ISO/IEC 17025*.
- Instituto Nacional de Calidad INACAL. (2018). *Directriz para la estimación y expresión de la incertidumbre de la medición*. <https://es.scribd.com/document/405278903/09D-INACAL-pdf>
- INACAL. (2014). *Acreditación ISO 15189:2014 – Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia - Informes y publicaciones - Instituto Nacional de Salud - Plataforma del Estado Peruano*. <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/4268898-acreditacion-iso-15189-2014-laboratorios-clinicos-requisitos-particulares-para-la-calidad-y-la-competencia>

- INACAL. (2017). *Solo el 10% de laboratorios clínicos en el Perú ofrece resultados confiables* Inacal Perú. <https://www.inacal.gob.pe/acreditacion/noticia/laboratoriosconfiables>
- INACAL, (2018a). *Directriz para la verificación de los procedimientos de análisis cuantitativos en los laboratorios clínicos*. <https://es.scribd.com/document/540969324/LabCli-DA-Acr-24D-V01-Directriz-Para-La-Validacion-y-Verificacion-de-Proc-de-Analisis-Cualit-en-LClin-2021-10-28>
- Instituto Nacional de Cáncer. (n.d.). *Diccionario de cáncer del NCI*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/>
- International Organization Standardization (2019). *ISO/TS 20914:2019(en), Medical laboratories — Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty*. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:20914:ed-1:v1:en>
- Kilinchaya, M. (2022). Evaluation of Measurement Uncertainties of Immunoassays Analytes According to Biological Variation Databases. *Clinical Laboratory*, 68(9), 1784–1791. <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2021.210906>
- Manugson, B. (2012). *NORDTEST TR 537 - Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories*. www.nordtest.org
- Martinello, F. (2020). The top-down approach to measurement uncertainty: Which formula should we use in laboratory medicine? *Biochemia Medica*, 30(2), 1–9. <https://doi.org/10.11613/BM.2020.020101>
- Metroquímica. (n.d.). *DETERMINACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN PARA MÉTODOS DE ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS A BAJOS RECUEENTOS*. <https://metroquimica.net/blogs/news/tagged/incertidumbre>
- Näykki, T., (2012). Software support for the Nordtest method of measurement uncertainty evaluation. *Accreditation and Quality Assurance*, 17(6), 603–612. <https://doi.org/10.1007/s00769-012-0932-0>

- Organización Mundial de la Salud, (2016). *Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio (LQMS) Manual Organización Mundial de la Salud*. www.who.int
- Prada, E. (2016). Control interno de la calidad vs control externo de la calidad. *Revista Del Laboratorio Clinico*, 9(2), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.04.003>
- Qin, Y. (2018). Uncertainty evaluation in clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation analytes using only external quality assessment data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(9), 1447–1457. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2017-1199/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Rigo-Bonnin, R. (2018). Different top-down approaches to estimate measurement uncertainty of whole blood tacrolimus mass concentration values. *Clinical Biochemistry*, 57, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.05.005>
- Ruiz Armenteros, A. (2010). *ERROR, INCERTIDUMBRE, PRECISIÓN Y EXACTITUD, TÉRMINOS ASOCIADOS A LA CALIDAD ESPACIAL DEL DATO GEOGRÁFICO*. https://www.researchgate.net/publication/325960838_Error_incertidumbre_precision_y_exactitud_terminos_asociados_a_la_calidad_espacial_del_dato_geografico
- Salazar, S. (2018). *ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE MEDIDA PARA MENSURANDOS DEL LABORATORIO DE BIOQUÍMICA DEL INEN 2016*. Repositorio institucional UNFV. 1-101. <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/2195>
- Sociedad Española de Química Clínica SEQC, S. (2009). *Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico*. <https://www.seqc.es/download/doc/89/2859/244021/258982/cms/recomendaciones-para-la-estimacion-de-la-incertidumbre-de-medida-en-el-laboratorio-clinico-2009.pdf/>
- Tan, R.. (2022). A practical approach example to measurement uncertainty: Evaluation of 26 immunoassay parameters. *Biochemia Medica*, 32(3), 1-9. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.030705>

VIM. (2012). *Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados*. 3era Edición.

<http://www.cem.es/es/divulgacion/documentos/vocabulario-internacional-metrologia-vim-3a-edicion-2012-espanol>

Zumbado, E. (2021). Uso de la incertidumbre de medida por medio del método Nordtest en el laboratorio clínico. *Rev. Colegio de Microb. Quím. Clín. de Costa Rica*, 26,6(3), 1-11.

<https://revista.microbiologos.cr/?articulo=uso-de-la-incertidumbre-de-medida-por-medio-del-metodo-nordtest-en-el-laboratorio-clinico>

VIII. ANEXOS

ANEXO A: Matriz de consistencia

TEMA	PROBLEMAS	OBJETIVOS DE ESTUDIO	VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	METODOLOGIA
La incertidumbre	Pregunta General. ¿Cuál será el valor de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022? Preguntas específicas. ¿Cuál es el procedimiento para la estimación de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022? ¿Cuáles son los valores estimados para las componentes de incertidumbre sistemático y aleatorio para 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022? ¿Cuál es la relación que existe entre las incertidumbres obtenidas para los 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 y sus límites tolerables de aceptabilidad?	Objetivo General Estimar la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 Objetivos Específicos Ejecutar el procedimiento para el cálculo de la incertidumbre de 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 Estimar los valores para los componentes de incertidumbre sistemático y aleatorio para 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 Establecer la relación entre las incertidumbres de los 10 analitos de bioquímica con enfoque Top Down en un Hospital de Lima 2022 frente a sus límites tolerables de incertidumbre	Incertidumbre	Media cuadrática de las del componente aleatorio y sistemático	Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, longitudinal. Diseño de estudio: No experimental. Muestra: datos de precisión y veracidad obtenidos de los datos de validación del 2022 en los analitos: albúmina, fosfatasa alcalina, TGP, TGO, bilirrubina total, colesterol, creatinina, GGT, lipasa y glucosa Unidades de análisis: analitos de bioquímica
			Enfoque Top Down	-	

ANEXO B: Plantilla elaborada en Microsoft Excel para la definición del mensurando

HOJA DE CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE.xlsx - Excel

Inicio ses.

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Acrobat ¿Qué desea hacer?

Normal Ver salt. Diseño Vistas
Pág. de página personalizadas

Regla Barra de fórmulas
Líneas de cuadrícula Encabezados

Zoom 100% Ampliar selección

Nueva ventana Organizar todo Inmovilizar

Dividir Ver en paralelo
Ocultar Desplazamiento sincrónico
Mostrar Restablecer posición de la ventana

Cambiar ventanas Macros

E24

Analito	Matriz	Unidades de medida	Especificación del mensurando
Albúmina			
TGP			
Amilasa			
TGO			
Bilirrubina total			
Colesterol			
CK			
Creatinina			
GGT			
Glucosa			

Especificación del mensurando:
Genera la especificación del mensurando para cada analito, agregando la matriz y unidades de medida

Unidades de medida:
Introducir la unidades de medida con las que se reportan los resultados obtenidos para cada analito

Matriz:
Introducir muestra biológica usada para el proceso de cada analito

especificacion del mensurando CCE CCI CALCULO DE LA INCERTIDUMBRE comparacion

ANEXO D: Plantilla elaborada para la recolección de datos del Programa de evaluación externa de la calidad y estimación del componente sistemático en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR53

PLANTILLA DE INCERTIDUMBRE.xlsx - Excel

Inicio | Insertar | Disposición de página | Fórmulas | Datos | Revisar | Vista | Ayuda | Acrobat | ¿Qué desea hacer?

Portapapeles | Fuente | Alineación | Número | Estilos | Celdas | Edición

W11

COMPONENTE SISTEMÁTICO															PROMEDIO CUADRÁTICO	u(Bias)
Mensurando	FUENTES	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE			
ALBUMINA	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
TGP	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
AMILASA	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
TGO	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
BILIRRUBIN A TOTAL	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
COLESTEROL	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
CK	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
CREATININA	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
GGT	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		
GLUCOSA	EM%													RMS _{bias}		
	U(Cref)													RMSu(Cref)		

EM%:
Error de medida o DEV% obtenido en cada evaluación del PEEC

u(Cref):
Incertidumbre del valor de referencia expresada en unidades de concentración

u(Bias):
Incertidumbre asociada a posibles efectos sistemáticos

RMS_{bias}:
Sesgo promedio de los resultados del laboratorio con respecto al valor de referencia

RMSu(Cref):
Promedio de las incertidumbres del valor de referencia

Especificación del mensurando | u(cref) | **u(Bias)** | uRw | CALCULO DE LA INCERTIDUMBRE | L ...

ANEXO E: Plantilla elaborada para la recolección de datos del control de calidad interno y estimación del componente aleatorio en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537

PLANTILLA DE INCERTIDUMBRE.xlsx - Excel

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Acrobat ¿Qué desea hacer? Compartir

Comentar...

COMPONENTE ALEATORIO															CV _{RW}	u _{Rw}
Mensurando	NIVEL	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE			
ALBUMINA	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
TGP	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
AMILASA	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
TGO	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
BILIRRUBINA TOTAL	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
COLESTEROL	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
CK	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
CREATININA	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
GGT	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		
GLUCOSA	CV% _{N1}													CV _{RW,N1}		
	CV% _{N2}													CV _{RW,N2}		

CV%_{N1}:
Coeficiente de variación de cada mes por analito en condiciones de precisión intermedia del nivel 1

CV%_{N2}:
Coeficiente de variación de cada mes por analito en condiciones de precisión intermedia del nivel 2

CV_{RW}:
Promedio cuadrático del coeficiente de variación por niveles en el periodo de un 1 año

CV_{RW,N1}:
Promedio cuadrático del coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia del nivel 1 en el periodo de 1 año

CV_{RW,N2}:
Promedio cuadrático del coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia del nivel 2 en el periodo de 1 año

u_{Rw}:
Incertidumbre asociada a posibles efectos aleatorios

ESPECIFICACIÓN DEL MENSURANDO u(Bias) **u_{Rw}** CALCULO DE LA INCERTIDUMBRE

ANEXO F: Plantilla elaborada para la estimación de la incertidumbre combinada y expandida en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537

PLANTILLA DE INCERTIDUMBRE.xlsx - Excel

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Acrobat ¿Qué desea hacer? Compartir

J1

	B	C	D	E	F	G	H
1							
2	CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE						
3	Mensurando	UNIDADES	uRw	u(Bias)	uc	U	
4	ALBUMINA	g/dl	uRw: Componente de incertidumbre de medida asociado a efectos aleatorios	u(Bias): componente de incertidumbre de medida asociado a efectos sistemáticos	uc: Incertidumbre combinada $uc = \sqrt{[u(Rw)]^2 + [u(Bias)]^2}$	U: Incertidumbre expandida $U = U_c \cdot k$ donde, $k=2$, al 95% de confianza	
5	TGP	U/l					
6	AMILASA	U/l					
7	TGO	U/l					
8	BILIRRUBINA TOTAL	mg/dl					
9	COLESTEROL	mg/dl					
10	CK	U/l					
11	CREATININA	mg/dl					k: Factor de cobertura para un intervalo de confianza del 95%
12	GGT	U/l					
13	GLUCOSA	mg/dl					
14						K=2	
15							
16							

Columna: A

PT ESPECIFICACIÓN DEL MENSURANDO u(Bias) uRw **CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE**

ANEXO G: Plantilla elaborada para la estimación de los límites tolerables de incertidumbre en Microsoft Excel según el modelo 2 de la aproximación Nordtest TR537

PLANTILLA DE INCERTIDUMBRE.xlsx - Excel

archivoInicioInsertarDisposición de páginaFórmulasDatosRevisarVistaAyudaAcrobat¿Qué desea hacer?Compartir

LÍMITES TOLERABLES DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA																	
Mensurando		ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	SUMATORIA	CVPP%	Utarget	
ALBUMINA	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
TGP	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
AMILASA	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
TGO	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
BILIRRUBIN A TOTAL	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
COLESTERO L	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
CK	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
CREATININ A	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
GGT	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		
GLUCOSA	CV% DEL GRUPO DE CONSENSO													-			
	N° DE LABORATORIOS PARTICIPANTES(N° Lab)													$\sum(N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00	#,DIV/0!	
	CV * N° Lab													$\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab})$	0.00		

Coeficiente de variación del grupo par, extraído de cada evaluación mensual en el PEEC

Sumatoria de los N° de laboratorio participantes del grupo en todos los meses que participó el laboratorio del PEEC

Número de laboratorios participantes del grupo par, extraído de cada evaluación mensual en el PEEC

Sumatoria de los productos del CV% del grupo par y el N° de laboratorios del grupo par, obtenidos para cada mes en que participó el laboratorio de PEEC

Producto del CV% del grupo par y el N° de laboratorios del grupo par, ambos extraídos de cada evaluación mensual en el PEEC

CVPP%:
Coeficiente de variación promedio ponderado, obtenido de dividir:
 $\sum(CV * N^{\circ} \text{ Lab}) / \sum(N^{\circ} \text{ Lab})$

Utarget:
Incertidumbre objetivo o límite tolerable de la incertidumbre, obtenido de: $CVPP\% * k$
Donde $k=2.6$

u(Bias)uRwCALCULO DE LA INCERTIDUMBRELÍMITES TOLERABLES DE U