

APLICABILIDAD DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA EN LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

AUTORES

Alba Garzón (AG)¹, Oscar Martínez (OM)², Claudia Pérez (CP)³, Bibiana Barrera (BB)⁴, Angie Romero (AR)⁵, Angélica Garzón (AG)⁵, Nataly Hernández (NH)⁵

1. Director Científico de Auditoría Calidad y Gestión Ltda.
2. Jefe de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
3. Bacterióloga Departamento de Patología y Laboratorios. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
4. Asistente de Investigación. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
- 5 Colaboradores de Auditoría Calidad y Gestión Ltda.

Autor Correspondiente

Oscar Martínez Nieto
Jefe de Laboratorio Clínico. MD. Patólogo Clínico.
Departamento de Patología y Laboratorios.
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
Calle 119 No.7-75 - Piso 2. Bogotá – Colombia.
Código postal 111111
Correo electrónico: oscar.martinez@fsfb.org.co

Claudia Marcela Pérez Ramírez
Bacterióloga de Laboratorio Clínico. MD. Patólogo Clínico.
Departamento de Patología y Laboratorios.
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
Calle 119 No.7-75 - Piso 2. Bogotá – Colombia.
Código postal 111111
Correo electrónico: Claudia.Perez@fsfb.org.co

RESUMEN

Abstract

Antecedentes: los resultados del laboratorio clínico deben cumplir con atributos de precisión, veracidad y exactitud para garantizar la validez del resultado; desde el aseguramiento de calidad analítica se han aplicado diferentes estrategias de evaluación del desempeño con el uso de herramientas como el error total admisible (ETa) y la sigmimetría. Sin embargo, con base en los requisitos para optar al proceso acreditación por normas como la ISO 15189 e ISO 17025, se introdujo el concepto de la “incertidumbre de medida” de los valores de la magnitud medidos, dando especial relevancia en la interpretación de los valores obtenidos, por lo tanto, es importante considerar su estimación y evaluación como herramienta que aporte la seguridad al paciente en la interpretación de los límites de decisión clínica.

Métodos: se realizó la estimación de incertidumbre para 41 mensurandos que fueron previamente seleccionados considerando las variables de riesgo clínico y volumen de procesamiento. La estimación de la incertidumbre, del ETa y la sigmimetría fueron realizados con el software RANDOX Acusera 24/7 online a partir de la información obtenida de los datos de control de calidad interno y del esquema de la evaluación externa de la calidad. La incertidumbre obtenida se comparó frente a cuatro criterios de aceptabilidad de la incertidumbre.

Resultados: después de comparar la incertidumbre obtenida frente a los cuatro criterios de aceptabilidad de la incertidumbre, se encontró que el criterio más exigente es el derivado del intervalo biológico de referencia. La implementación de este criterio permitiría la comparabilidad objetiva del desempeño entre laboratorios.

Conclusiones: la estimación de la incertidumbre como indicador de la validez de los resultados brinda información relevante en

la interpretación de los resultados que están en los límites de decisión clínica, mientras que el ET y sigmametría aportan al monitoreo y control del desempeño del procedimiento de análisis o de medida.

Background: The results of the clinical laboratory must comply with attributes of precision, veracity, and accuracy to guarantee the validity of the result; since the assurance of analytical quality, different performance evaluation strategies have been applied with the use of tools such as total permissible error (ETa) and sigmametry. However, based on the requirements to qualify for the accreditation process by standards such as ISO 15189 and ISO 17025, the concept of the "measurement uncertainty" of the measured magnitude values was introduced, giving special relevance in the interpretation of the values obtained, therefore it is important to consider its estimation and evaluation as a tool that contributes to patient safety in the interpretation of clinical decision limits.

Methods: Uncertainty estimation was performed for forty-one measurands that were previously selected considering the variables of clinical risk and processing volume. The estimation of uncertainty, ETa and sigmametry were made with the RANDOX Acusera software 24/7 online from the information obtained from the internal quality control data and the scheme of the external quality evaluation. The uncertainty obtained was compared against four criteria of acceptability of uncertainty.

Results: After comparing the uncertainty obtained against the four criteria of acceptability of uncertainty, it was found that the most demanding criterion is that derived from the reference biological interval. The implementation of this criterion would allow objective comparability of performance between laboratories.

Conclusions: The estimation of uncertainty as an indicator of the validity of the results provides relevant information in the interpretation of the results that are within the limits of clinical decision, while the ET and sigmametría contribute to the monitoring and control of the performance of the analysis or measurement procedure.

PALABRAS CLAVE

Keywords

Error total observado ETo, Error total admisible Eta; Sigmametría, Estimación de incertidumbre, Acusera 24/7 online QC.

Total observed error TEo, Total admisible error TEa; Sigmametry, Uncertainty estimation, Acusera 24/7 online QC.

Introducción

La precisión, veracidad y exactitud son las especificaciones de calidad analítica que debe asegurar el laboratorio clínico. En los últimos años, el error total (ET) y la sigmametría han sido los principales indicadores para demostrar el desempeño del método a través de las herramientas de control de calidad, pero recientemente ha tomado importancia un nuevo concepto: la incertidumbre de medida.

La importancia de estimar ET es ampliamente conocida y aplicada, se puede establecer a través de la medición de coeficiente de variación y sesgo promedio; esta información puede ser obtenida a partir del control de calidad interno, las comparaciones interlaboratorio y del programa de evaluación externa; el error total analítico observado puede ser contrastado frente a diferentes metas de calidad tal como fueron definidas en el consenso de Milán: *outcome* clínico, variabilidad biológica o estado del arte, como metas reconocidas y utilizadas a nivel mundial y que definen un requisito de calidad analítica aceptable [1,2]. La sigmametría permite evaluar la calidad analítica e implica mejora continua y una reducción de la variabilidad en todas las fases del proceso [3]. Sin embargo, el valor de estimar la incertidumbre de medida en laboratorios clínicos es aún materia de investigación adicional; la conferencia organizada por la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM) en 2014 decidió incluir el concepto de incertidumbre y su utilidad a la hora de evaluar resultados en comparación con el ET facilitando el camino para la apropiación de esta estimación [1,2].

La incertidumbre se define como un parámetro que se asocia con el resultado de una determinada medida y caracteriza la dispersión de los diferentes valores que razonablemente podrían atribuirse al mensurando [4]. Para estimar la incertidumbre se

asume que todo posible error sistemático ha sido eliminado, por lo que el único error considerado es el error aleatorio y su influencia en una determinada medida. La incertidumbre establece un intervalo en el que se encuentra el valor real del mensurando, esto con un cierto grado de confianza preestablecido [5]. Por lo tanto, la incertidumbre está influenciada por varios factores como el método utilizado y la concentración del mensurando, entre otros [6].

La acreditación bajo la norma ISO 15189 en el inciso 5.5.1.4 requiere que los laboratorios realicen la estimación de la incertidumbre [7,8]. Existen muchos métodos para la estimación de la incertidumbre, La guía para la expresión de la incertidumbre de medida (GUM), Eurachem, Nordtest, EP 29-A Guía del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), son algunos de los ejemplos disponibles [9,10]. Cada laboratorio clínico puede elegir libremente el método de estimación de la incertidumbre, pero adicionalmente debe definir las características de desempeño de la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición; sin embargo, es sobre estas características de desempeño de la incertidumbre donde actualmente no se cuenta con unas especificaciones que permitan contrastar la comparación de la incertidumbre obtenida frente a una incertidumbre esperada [11].

En el presente estudio se utilizó el software RANDOX Acusera 24/7 Online, para estimar el ET, la sigmimetría y la incertidumbre por modelo *top down* para 41 mensurandos del laboratorio clínico de un hospital de alto nivel de complejidad en Bogotá Colombia entre el 1 de mayo de 2019 y 31 de julio de 2020, a fin de evaluar el desempeño analítico del método, estimar la incertidumbre de medida y compararla contra diferentes propuestas de especificaciones aceptables para la incertidumbre y evaluar la utilidad de la incertidumbre en la interpretación los valores críticos notificados.

OBJETIVOS

General

Evaluar la aplicabilidad de la incertidumbre de medida como indicador de validez de resultados de laboratorio clínico.

Específicos

- Estimar la incertidumbre de los 41 mensurandos priorizados por riesgo clínico y contrastarlos con las estimaciones de las métricas tradicionales de evaluación del desempeño analítico del método como el ET y la sigmimetría.
- Evaluar el impacto de la incertidumbre en términos de exactitud frente a la idoneidad del proceso de medición.
- Establecer mecanismos de aplicación de la estimación de la incertidumbre en valores de riesgo crítico de mensurandos del laboratorio.
- Considerar la incertidumbre de medida en la interpretación de los valores de magnitud medidos y establecidos por el laboratorio como resultados de notificación crítica (Requisito del numeral 5.5.2 de la NTC-ISO 15189:2014).

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

- *Software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online.
- Materiales de control de calidad interno Acusera.
- Informes de la evaluación externa RANDOX RIQAS.
- Instrucciones técnicas del proveedor de cada uno de los métodos de ensayo.
- Especificaciones de calidad analítica derivadas de la variabilidad biológica, Aspen, CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*), Rilbak (*German Guidelines for Quality-Richtlinien der Bundesärztekammer*), Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), TDPA (*Target Deviation for Performance Assessment*), criterio de Tonks como metas de ETa.
- Intervalos biológicos de referencia (IBR) definidos por la institución.

Se estimó la precisión a largo plazo como DS (desviación estándar) y CV% (coeficiente de variación) a partir de la fuente primaria del *software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online por un periodo de 15 meses.

Se estimó la Repetibilidad como DS y CV% a partir de la información declarada por instrucciones técnicas del proveedor de cada uno de los mensurandos.

Se estimó la veracidad como sesgo promedio porcentual, a partir del programa de evaluación externa RANDOX RiqaS considerando el valor RM% DEV (*Run Media Deviation*).

Se estimó el ET y la sigmametría a partir de las especificaciones de precisión y veracidad obtenidas previamente de las fuentes establecidas.

Se estimó la U por método *top down* combinando la DS de repetibilidad y la DS en el largo plazo.

Métodos

- Población: mensurandos del laboratorio clínico de un Hospital de alta complejidad en Bogotá, (Colombia).
- Tipo de muestra: muestreo de ensayos o pruebas de laboratorio, estratificadas por disciplinas y riesgo clínico.
- Tamaño de la muestra: 41 mensurandos de laboratorio clínico.
- Distribución de la muestra: ensayos por disciplinas (tabla 1).
- Inductores estadísticos empleados en el estudio: se consideraron los siguientes inductores estadísticos:

- 1) Estadística paramétrica: Media, DS y CV%
Media: Valor promedio del conjunto de datos.

$$Media = \frac{\sum X_i}{N}$$

Donde,

X_i = Datos obtenidos

N= Total de datos

DS: desviación estándar obtenida a partir de los datos de control de calidad interno

de los meses de duración del estudio.

$$DS = \frac{\sum (X_i - Media)^2}{N - 1}$$

Donde,

X_i = Datos obtenidos

N= Total de datos

CV%: coeficiente de variación acumulado para cada nivel de control y mensurando.

$$CV\% = \frac{DS}{Media} \times 100$$

Donde,

DS = Desviación estándar

- 2) Error total (ET):

$$ET(\%) = (1,65 \times CVa(\%)) + Bias(\%)$$

Donde,

K= 1,65 (Constante del estadístico Z unidireccional al 95% confianza).

CVa (%) = Coeficiente de variación analítico, obtenido de la precisión a largo plazo.

Bias (%) = Sesgo. Obtenido del porcentaje de sesgo promedio (RM% DEV).

- 3) Porcentaje de sesgo promedio (RM% DEV): sesgo promedio porcentual de las 10 últimas evaluaciones de cada mensurando, en el programa de evaluación externa del desempeño RIQAS.

Tabla 1.
Mensurandos Evaluados años.

HEMATOLOGÍA		COAGULACIÓN		QUÍMICA		INMUNOLOGÍA		MARCADORES CARDÍACOS	
N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre
1	Hemoglobina (HGB)	1	Tiempo de protrombina (PT)	1	Sodio (Na)	8	aminotransferasa (ALT)	1	Vitamina D-25-OH (VD25)
2	Recuento de glóbulos rojos (RBC)	2	Tiempo de tromboplastina parcial (PTT)	2	Cloro (Cl)	9	Fósforo (P)	8	carcinoembrionario (CEA)
3	Recuento de glóbulos blancos (WBC)	3	Fibrinógeno (FBG)	3	Úrea (BUN)	10	Triglicéridos (TRIG)	9	Cortisol (COR)
4	Recuento de plaquetas (PLT)			4	Bilirrubina directa (BD)	11	Creatin quinasa (CK)	10	Folato (FOL)
				5	Magnesio (Mg)	12	Ácido úrico (AU)	11	Hormona de crecimiento (GH)
				6	Hierro (Fe)			12	Hormona coriónica humana (HCG)
				7	Colesterol HDL (HDL)			13	Somatomedina C (IGF-1)
								14	Insulina (INS)
								15	Hormona Luteinizante (LH)
								16	Procalcitonina (PROC)
								17	Antígeno prostático específico total (PSA)
								18	Hormona paratiroidea (PTH)
								19	Testosterona (TEST)
								20	Troglobulina (TIRO)
								21	Hormona estimulante de la tiroidea (TSH)
								1	Troponina I (TROPO I)

4) Sigmametría:

$$6 \text{ Sigma} = \frac{ETa(\%) - Bias(\%)}{CV(\%)}$$

Donde,
ETa (%): error total admisible. Especificación de calidad definida por el laboratorio clínico para cada mensurando expresada en porcentaje.

5) Incertidumbre combinada (uc): el *software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online aplica una metodología *top-down* utilizando datos de DS repetibilidad, y DS de largo plazo para estimar la incertidumbre. La precisión a largo plazo es estimada por el software RANDOX ACUSERA 24/7 Live Online con un número mínimo de 20 resultados de control interno para cada nivel de control.

$$u = \sqrt{A^2 + B^2}$$

Donde,

A = DS de la precisión en condiciones de repetibilidad.

B = DS de la precisión a largo plazo.

Adicionalmente el software estima la incertidumbre de medida combinada expandida (U), a partir de la DS de repetibilidad y la DS a largo plazo y un valor K= 2 (para el 95% de confianza) como se muestra a continuación:

$$U = K \times uc$$

Donde,

K = 2 para un nivel de confianza del 95% [13]

uc = incertidumbre combinada

6) Índice de incertidumbre: estimador que permite comparar la incertidumbre observada frente a la incertidumbre esperada (criterios de evaluación de la incertidumbre).

$$\text{Índice de incertidumbre} = \frac{U \text{ observada}}{U \text{ esperada}}$$

- Criterios de evaluación de la incertidumbre aceptable: las fórmulas aplicadas para establecer los criterios de desempeño de la incertidumbre estimada, se definieron a partir de:
- Primer criterio: U% meta a partir del ETa (ETa) (C.Bignone, 2019) [12]

$$U \text{ aceptable primer criterio} = \sqrt{(0,25 \times ETa)^2 + (0,5 \times ETa)^2}$$

Donde,

Ta = Error total admisible

- Segundo criterio: se decidió incluir una comparación entre el ETa y la incertidumbre, donde el valor de cada uno de los mensurandos debe ser inferior a 2/3 del ETa. U% a partir del ETa (2/3 ETa) (C.Bignone, 2019) [12]

$$U \text{ aceptable segundo criterio} = \frac{2}{3} \times ETa$$

Donde,

ETa = Error total admisible

- Tercer criterio: U% aceptable a partir del intervalo biológico de referencia (IBR) (fuente de la Eurachem) (R. Bettencourt da Silva, 2019) [13]

$$U \text{ aceptable tercer criterio} = \frac{Q_{max} - Q_{min}}{8}$$

Donde,

Qmax = especificación del límite superior del IBR

Qmin = especificación del límite inferior del IBR

- Cuarto criterio: U% aceptable a partir de la DS biológica. (Fraser, 2003) [14]

$$U \text{ aceptable cuarto criterio} = \frac{Q_{max} - Q_{min}}{4}$$

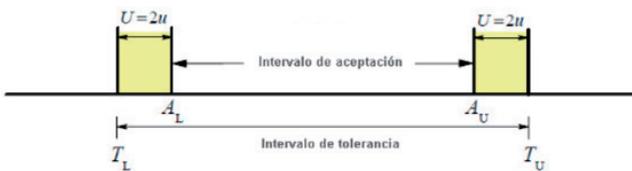
Donde,

Qmax = especificación del límite superior del IBR
Qmin = especificación del límite inferior del IBR

- 7) Especificaciones de calidad técnica:
- El ET obtenido del método debe ser \leq al ETa% definido como meta.
 - La sigmametría obtenida del método debe ser ≥ 3 sigma.
 - La %U obtenida debe ser \leq % U aceptable (establecida por los 4 criterios definidos para el estudio).
 - El índice de incertidumbre debe ser ≤ 1 (establecida por los 4 criterios definidos para el estudio -índice de inconsistencia metrológica).

8) Especificaciones para considerar la incertidumbre de medida en la interpretación de los resultados de notificación crítica.

Las fórmulas empleadas fueron basadas por las reglas de decisión que se pueden emplear para la evaluación de la incertidumbre (JCGM 106:2012, numeral 8.3) como se muestra a continuación:



Gráfica 1. Intervalo de aceptación bilateral creado al reducir ambos lados del intervalo de tolerancia en la incertidumbre expandida.

Donde,

U= Incertidumbre obtenida del proceso de medición.

Tabla 2. Consolidado de evaluación de U en ensayos de Hematología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN							
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido Interpretación	Sigma obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criteric	U% Aceptable Tercer criteric	U% Aceptable Cuarto criteric	
Hemoglobina	14 - 18 g/dL	1	6,9 g/dL	1854	4,2	-0,3 C	4,5 C	2,2	4,7 C	2,8 C	3,1 C	6,3 C	
		2	11,6 g/dL	1779				2,4					
		3	15,8 g/dL	1784				2,5					
Recuento de glóbulos rojos	3,8 - 5,2 x 10 ⁶ /µL	1	2,9 x 10 ⁶ /µL	1825	4,3	1,9 C	3,0 C	10,6	4,9 NC	2,9 NC	3,9 NC	7,8 NC	
		2	4,2 x 10 ⁶ /µL	1685				8,5					
		3	5,1 x 10 ⁶ /µL	1678				3,1					
Recuento de glóbulos blancos	5 - 10 x 10 ³ /µL	1	3,0 x 10 ³ /µL	1906	13,9	4,3 C	5,9 C	5,9	15,5 C	9,2 C	8,3 C	16,7 C	
		2	6,6 x 10 ³ /µL	1819				4,3					
		3	17,0 x 10 ³ /µL	1826				3,8					
Recuento de plaquetas	150 - 450 x 10 ³ /µL	1	73,3 x 10 ³ /µL	1923	13,4	3,89 C	3,0 C	8,0	15,0 C	8,9 NC	12,5 C	25,0 C	
		2	222,3 x 10 ³ /µL	1776				9,7					
		3	629,7 x 10 ³ /µL	1841				5,2					

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

T_L (Límite de tolerancia inferior): tomado como el valor crítico por debajo del límite inferior del IBR que debe ser notificado.

T_U (Límite de tolerancia superior): tomado como el valor crítico alto del límite superior del IBR que debe ser notificado.

A_L : Tomado como el valor crítico bajo que debe ser de notificación crítica, estimado de la siguiente manera:

$$\text{Valor crítico bajo considerando la incertidumbre expandida (U)} = \text{Valor crítico bajo} + U \text{ expandida obtenida del proceso de medición}$$

A_U : Tomado como el valor crítico alto que debe ser de notificación crítica, estimado de la siguiente manera:

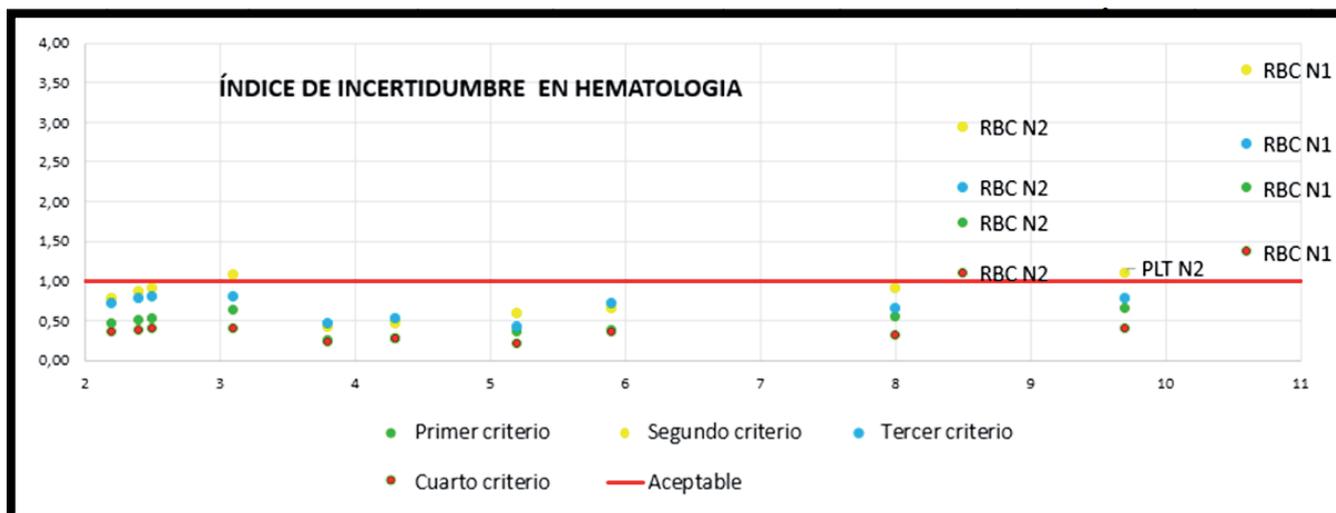
$$\text{Valor crítico alto considerando la incertidumbre expandida (U)} = \text{Valor crítico alto} - U \text{ expandida obtenida del proceso de medición}$$

RESULTADOS DEL ESTUDIO

A continuación, se encuentra el resumen de datos de la evaluación del desempeño en términos de ET, sigmametría e incertidumbre para cada uno de los ensayos de las distintas disciplinas incluidas en el estudio.

Disciplina: Hematología

En el área de hematología, todos los mensurandos evaluados (4 mensurandos) cumplen frente al error total admisible y a la sigmametría (tabla 2).



Gráfica 2.

Índice de incertidumbre en el área de Hematología (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

Frente a los criterios aceptables de incertidumbre, se puede inferir que el criterio más exigente para el área de hematología es el segundo criterio, derivado del ETa, debido a que el 50% de los mensurandos (2 de 4 mensurandos) superan el valor aceptable (tabla 2).

Frente a los demás criterios, el 75% de los mensurandos (3 de 4 mensurandos), cumplen frente a las especificaciones establecidas (tabla 2).

Ahora bien, al analizar la relación entre la sigmimetría y la incertidumbre, se puede inferir que los mensurandos con sigmimetría de 3 presentan una incertidumbre mayor a la establecida por los criterios de aceptabilidad de esta; por otro lado, los mensurandos con sigmimetría mayor a 4, presentan una menor incertidumbre, y cumplimiento frente a los criterios de aceptabilidad establecidos (tabla 3).

En cuanto al índice de incertidumbre observado en el área de Hematología por cada uno de los niveles de control (tabla 3), se corrobora que el criterio de aceptabilidad de incertidumbre más exigente en el área es el segundo criterio, derivado del ETa. Al revisar los mensurandos que superan el índice de incertidumbre, se puede observar que el recuento de glóbulos rojos supera la meta frente a todos los criterios de aceptabilidad en al menos 2 de 3 niveles de control (gráfica 2), permitiendo inferir que la incertidumbre se constituye en un estimador más exigente del desempeño, teniendo presente que frente al ETa y sigmimetría el mensurando si presentó cumplimiento.

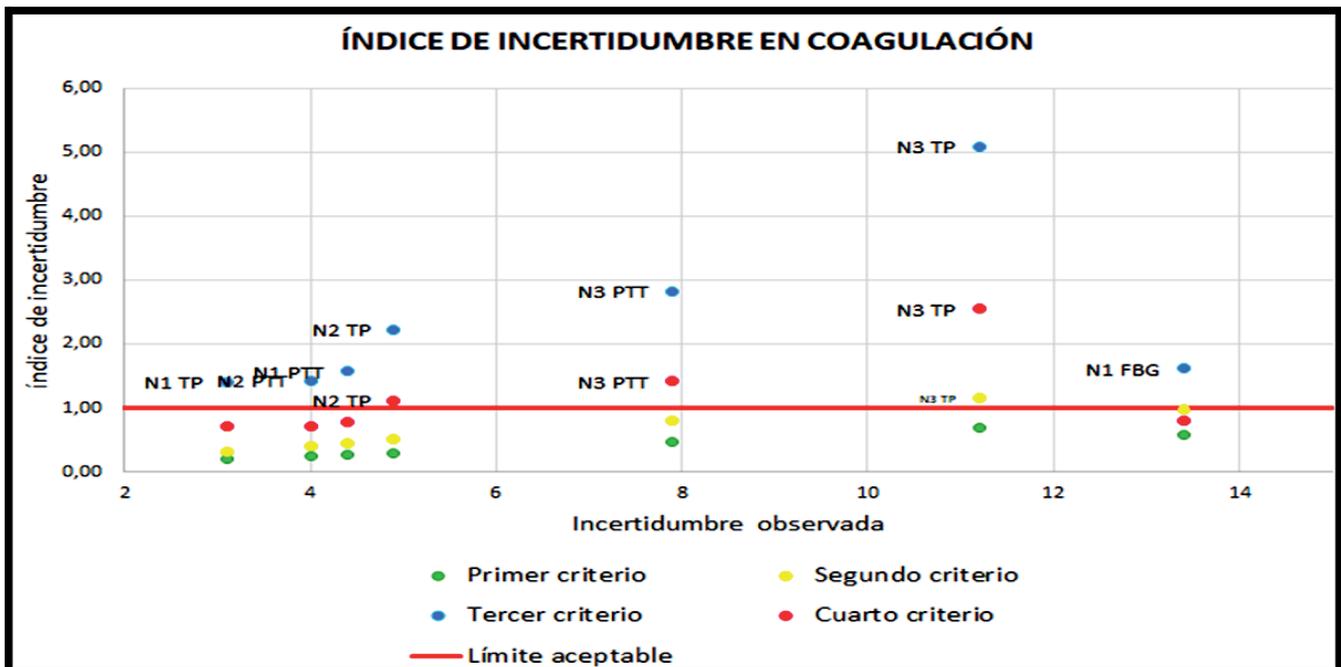
Disciplina: Coagulación

Los 3 mensurandos evaluados en coagulación (tabla 4), cumplen frente a la meta establecida de ET.

Tabla 3.

Índice de incertidumbre en ensayos de Hematología.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Hemoglobina	1	2,2	4,7	0,47	2,8	0,79	3,1	0,71	6,3	0,35	1
	2	2,4		0,51		0,86		0,77		0,38	1
	3	2,5		0,53		0,89		0,81		0,40	1
Recuento de glóbulos rojos	1	10,6	4,9	2,16	2,9	3,66	3,9	2,72	7,8	1,36	1
	2	8,5		1,73		2,93		2,18		1,09	1
	3	3,1		0,63		1,07		0,79		0,40	1
Conteo de glóbulos blancos	1	5,9	15,5	0,38	9,2	0,64	8,3	0,71	16,7	0,35	1
	2	4,3		0,28		0,47		0,52		0,26	1
	3	3,8		0,25		0,41		0,46		0,23	1
Recuento de plaquetas	1	8	15	0,53	8,9	0,90	12,5	0,64	25	0,32	1
	2	9,7		0,65		1,09		0,78		0,39	1
	3	5,2		0,35		0,58		0,42		0,21	1



Gráfica 3.

Índice de incertidumbre en el área de Coagulación (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

Frente a la meta establecida de sigmimetría el tiempo de tromboplastina parcial, que corresponde al 33% de los mensurandos, supera la especificación (tabla 4).

Frente a los criterios de aceptabilidad de la incertidumbre, se puede inferir que los criterios de aceptabilidad más exigentes para la incertidumbre son los derivados del intervalo biológico de referencia (tercer y cuarto criterio) (tabla 4), siendo el tercer criterio el más exigente, ya que la incertidumbre observada de los mensurandos evaluados no alcanza el criterio establecido. En el área de coagulación, el índice de incertidumbre observado para cada uno de los niveles de control (tabla 5), corrobora que el criterio de aceptabilidad de incertidumbre más exigente en el área es el tercer criterio, derivado del IBR.

Al revisar los mensurandos que superan el índice de incertidumbre, se puede observar que todos los niveles de control para los mensurandos analizados superan el límite de aceptabilidad (Gráfica 3).

Disciplina: Química Clínica

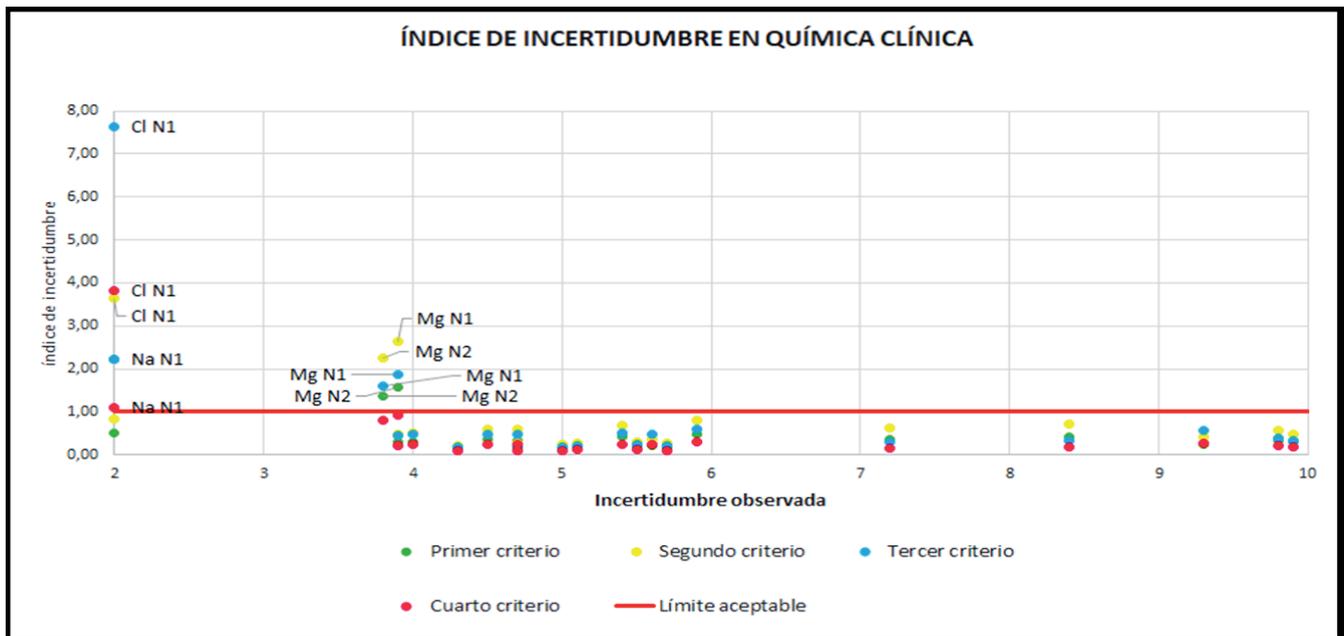
Los 12 mensurandos evaluados en química clínica (tabla 6), cumplen frente a la meta establecida de ET y sigmimetría.

En cuanto al desempeño de la incertidumbre frente a los criterios de aceptabilidad, frente al primer criterio todos los mensurandos cumplen; frente al segundo, derivado del ETa, el 8,3% de los mensurandos (1 de 12 mensurandos) supera la especificación; frente al tercer criterio, derivado del IBR, el 16,6 % de los mensurandos (2 de 12

Tabla 4.
Consolidado de evaluación de U en ensayos de Coagulación.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN												
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido	Sigma obtenida	U% obtenida	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable			
		n			Interpretación	Interpretación	24/7	Primer criterio	Segundo criterio	Tercer criterio	Cuarto criterio	Interpretación	Interpretación	Interpretación	Interpretación			
Tiempo de protrombina	10 - 12,4 segundos	1	11,1 segundos	797	14,6	-3,81	C	5,3	C	3,1	16,3	C	9,7	NC	2,2	NC	4,4	NC
		2	24,9 segundos	405						4,9								
		3	45,0 segundos	430						10,5								
Tiempo de tromboplastina parcial	25 - 31,3 segundos	1	27,3 segundos	808	15	10,3	C	1,1	NC	4,4	16,8	C	10,0	C	2,8	NC	5,6	NC
		2	59,0 segundos	400						4,0								
		3	86,6 segundos	405						7,9								
Fibrinógeno	200 - 400 mg/dL	1	300,5 mg/dL	740	20,4	1,4	C	4,1	C	13,4	22,9	C	13,6	C	8,3	NC	16,7	C

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido



Gráfica 4.

Índice de incertidumbre en el área de Química clínica (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

mensurandos) superan la especificación y finalmente frente al cuarto criterio, el 8,3 % de los mensurandos (1 de 12), supera frente a la especificación. Al igual que lo observado en el área de coagulación, el tercer criterio es el más exigente (tabla 6). Se puede inferir que los criterios de aceptabilidad derivados del intervalo biológico de referencia permiten una evaluación de la incertidumbre más objetiva, ya que no dependen del ETa establecido en el laboratorio.

Por otro lado, se evidencia también que los mensurandos con sigmimetría de 3,0, 3,2 y 3,8 presentan incumplimientos frente a uno o más criterios de aceptabilidad de incertidumbre (tabla 6). Si bien, es claro que la sigmimetría depende directamente del ETa que se permite el laboratorio, se puede inferir que cuando el mensurando tiene una menor sigmimetría, presenta mayor incertidumbre.

En cuanto al índice de incertidumbre, se evidencia que efectivamente el criterio más exigente es el tercero, derivado de variabilidad biológica (tabla 7), ya que el 16,6% de los mensurandos (3 de 12 mensurandos) superan el límite de aceptabilidad en los dos niveles de control (gráfica 4).

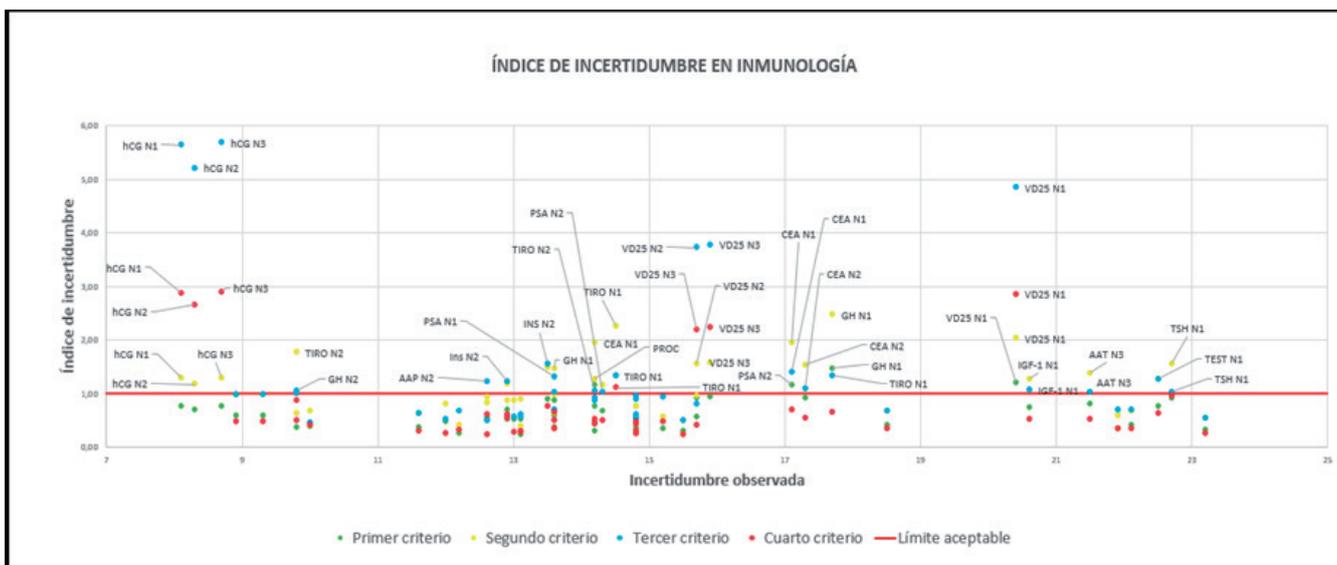
Disciplina: Inmunología

Todos los 21 mensurandos evaluados en inmunología (tabla 8), cumplen frente a la meta establecida de ET y sigmimetría.

Comparando la incertidumbre observada en los mensurandos de Inmunología frente a la incertidumbre aceptable derivada del ETa establecida como primer criterio, el 23,8% los mensurandos (5 de 21 mensurandos), superan la especificación; frente a la incertidumbre aceptable derivada del ETa establecida como segundo criterio, el 1,9 % de los

Tabla 5. Índice de incertidumbre en ensayos de Coagulación.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Tiempo de protrombina	1	3,1	16,3	0,19	9,7	0,32	2,2	1,41	4,4	0,70	1
	2	4,9		0,30		0,51		2,23		1,11	
	3	11,2		0,69		1,15		5,09		2,55	
Tiempo de tromboplastina parcial	1	4,4	16,8	0,26	10	0,44	2,8	1,57	5,6	0,79	1
	2	4		0,24		0,40		1,43		0,71	
	3	7,9		0,47		0,79		2,82		1,41	
Fibrinógeno	1	13,4	22,9	0,59	13,6	0,99	8,3	1,61	16,7	0,80	1



Gráfica 5. Índice de incertidumbre en el área de Inmunología (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

mensurandos (13 de 21 mensurandos), supera la especificación; frente a la incertidumbre aceptable derivada del IBR establecida como tercer criterio, el 66,7 % de los mensurandos (14 de 21) supera frente a la especificación y frente a la incertidumbre aceptable derivada del IBR establecida como cuarto criterio, el 33,3 % de los mensurandos (7 de 21 mensurandos), supera la meta establecida (tabla 8). En el área de Inmunología también se evidencia que el criterio de aceptabilidad más exigente de la incertidumbre es el tercer criterio, derivado del IBR.

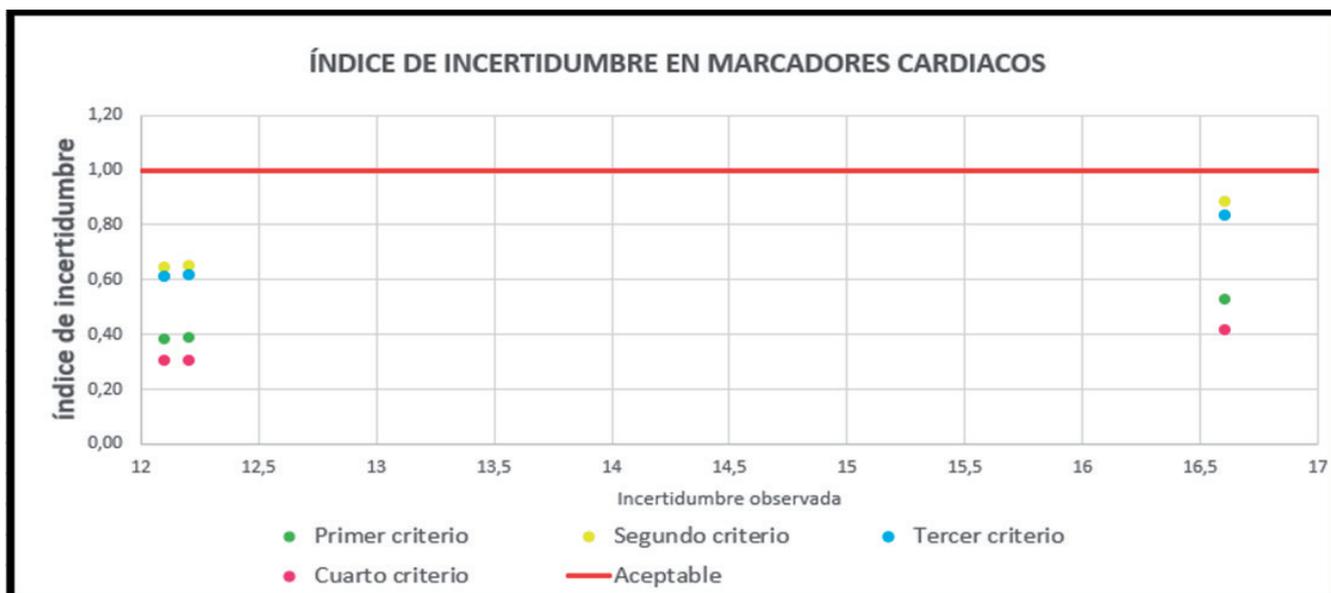
Con los resultados obtenidos, se evidencia que la evaluación del ET y la sigmimetría depende de la meta de calidad establecida para cada uno de los mensurandos, y aunque se observe cumplimiento frente a estos indicadores del desempeño, la incertidumbre da una luz más objetiva acerca del desempeño de los mensurandos, ya que nos evalúa directamente la exactitud de las mediciones (tabla 8).

En cuanto al índice de incertidumbre observado en el área de Inmunología (tabla 9), se puede inferir

Tabla 6. Consolidado de evaluación de U en ensayos de Química Clínica.

MENSURANDO	CONTROLES				ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN												
	Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control		N de datos de control	ET (%) obtenido		Sigma obtenida		U% obtenida	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable	U% Aceptable			
						Interpretación	Interpretación	Interpretación	Interpretación	24/7	Primer criterio	Segundo criterio	Tercer criterio	Cuarto criterio				
Sodio	136 - 146 mEq/L	1	161,1 mEq/L	549	3,6	2,9	C	3,0	C	2,0	4,0	C	2,4	C	0,9	NC	1,8	NC
		2	143,5 mEq/L	532						1,7								
Cloro	98 - 107 mEq/L	1	116,3 mEq/L	536	3,4	0,2	C	3,8	C	2,0	3,8	C	2,3	C	1,1	NC	2,2	C
		2	94,8 mEq/L	528						1,9								
Úrea	7 - 25 mg/dL	1	55,3 mg/dL	713	15,9	-4,5	C	5,4	C	5,9	17,4	C	10,4	C	14,1	C	28,1	C
		2	21,6 mg/dL	696						5,4								
Bilirrubina directa	0,02 - 0,20 mg/dL	1	1,4 mg/dL	718	22,3	-4,2	C	6,0	C	9,8	24,9	C	14,9	C	21,2	C	42,5	C
		2	1,1 mg/dL	708						9,9								
Magnesio	1,8 - 2,6 mg/dL	1	4,3 mg/dL	664	4,8	-2,6	C	3,2	C	3,9	5,3	C	3,2	NC	4,5	C	9,1	C
		2	2,2 mg/dL	694						3,8								
Hierro	45 - 182 µg/dL	1	230,9 µg/dL	634	30,7	9,1	C	6,0	C	9,3	34,3	C	20,4	C	15,1	C	30,2	C
		2	109,2 µg/dL	612						5,6								
Colesterol HDL	2,5 - 200 mg/dL	1	86,4 mg/dL	806	17,5	7	C	4,2	C	8,4	19,5	C	11,6	C	24,4	C	48,8	C
		2	54,8 mg/dL	789						7,2								
Alanino aminotransferasa	2 - 50 U/L	1	135,7 U/L	687	27,5	-8,8	C	6,0	C	5,5	30,7	C	18,3	C	23,1	C	46,2	C
		2	41,1 U/L	670						5,1								
Fósforo	2,5 - 5 mg/dL	1	7,0 mg/dL	656	10,1	1,6	C	5,5	C	4,5	11,3	C	6,7	C	8,3	C	16,7	C
		2	4,5 mg/dL	638						4,7								
Triglicéridos	10 - 150 mg/dL	1	259,5 mg/dL	786	26	3,2	C	6,0	C	5,0	29,1	C	17,3	C	21,9	C	43,8	C
		2	102,0 mg/dL	766						4,3								
Creatin quinasa	30 - 223 U/L	1	510,7 U/L	662	21,6	-3,8	C	5,8	C	5,7	24,1	C	14,4	C	19,1	C	38,1	C
		2	200,3 U/L	640						4,7								
Ácido úrico	3,5 - 7,2 mg/dL	1	9,5 mg/dL	690	12	-5,9	C	5,3	C	4,0	13,4	C	8,0	C	8,6	C	17,3	C
		2	5,9 mg/dL	667						3,9								

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido



Gráfica 6.
Índice de incertidumbre en Marcadores cardiacos.

que los criterios de aceptabilidad más exigentes son el segundo y tercer criterio.

Ahora, al analizar la relación entre sigmimetría e incertidumbre, se evidencia que para el 100% de los ensayos con sigma de 6 (1 mensurando), la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos; para el 23,1% de los ensayos con sigma de 5 (3 de 13 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos;

para el 60% de los ensayos con sigma de 4 (3 de 5 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos y para el 100% de los ensayos con sigma menor o igual a 3 (3 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada no cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos.

De los 21 mensurandos analizados, 15 superan al menos un criterio de aceptabilidad de incertidumbre en uno o más controles (gráfica 5).

Tabla 7.
Índice de incertidumbre en ensayos de Química Clínica.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % =	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Sodio	1	2	4	0,50	2,4	0,83	0,9	2,22	1,8	1,11	1
	2	1,7	0,43	0,71		1,89		0,94			
Cloro	1	2	3,8	2,21	2,3	3,65	1,1	7,64	2,2	3,82	1
	2	1,9	1,89	3,13		6,55		3,27			
Urea	1	5,9	17,4	0,48	10,4	0,81	14,1	0,60	28,1	0,30	1
	2	5,4	0,41	0,69		0,51		0,26			
Bilirrubina directa	1	9,8	24,9	0,34	14,9	0,56	21,2	0,40	42,5	0,20	1
	2	9,9		0,29		0,48		0,34		0,17	
Magnesio	1	3,9	5,3	1,58	3,2	2,63	4,5	1,87	9,1	0,92	1
	2	3,8	1,36	2,25		1,60		0,79			
Hierro	1	9,3	34,3	0,24	20,4	0,41	15,1	0,56	30,2	0,28	1
	2	5,6	0,21	0,35		0,48		0,24			
Colesterol HDL	1	8,4	19,5	0,43	11,6	0,72	24,4	0,34	48,8	0,17	1
	2	7,2		0,37		0,62		0,30		0,15	
Alanina Amino transferas	1	5,5	30,7	0,18	18,3	0,30	23,1	0,24	46,2	0,12	1
	2	5,1		0,17		0,28		0,22		0,11	
Fósforo	1	4,5	11,3	0,35	6,7	0,60	8,3	0,48	16,7	0,24	1
	2	4,7		0,35		0,58		0,47		0,23	
Triglicéridos	1	5	29,1	0,14	17,3	0,23	21,9	0,18	43,8	0,09	1
	2	4,3		0,13		0,23		0,18		0,09	
Creatin Quinasa	1	5,7	24,1	0,17	14,4	0,28	19,1	0,21	38,1	0,10	1
	2	4,7		0,16		0,27		0,20		0,10	
Ácido úrico	1	4	13,4	0,30	8	0,50	8,6	0,47	17,2	0,23	1
	2	3,9		0,29		0,49		0,45		0,23	

Tabla 8.
Consolidado de evaluación de U en ensayos de Inmunología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN									
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Medias de control	N de datos de control		ET (%) Interpretación	Signa obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criterio	U% Aceptable Tercer criterio	U% Aceptable Cuarto criterio			
Vitamina D-25-OH	30 - 40 ng/ml.	1	16,8 ng/ml.	596	15	8,31 C	3,0 C	20,4	16,8 NC	10,0 NC	4,2 NC	7,1 NC			
		2	23,9 ng/ml.	601				15,7							
		3	44,9 ng/ml.	597				15,9							
Hormona aldosterona/retrotríp	4,7 - 48,8 pg/ml.	1	45,0 pg/ml.	71	41,2	-1,5 C	5,4 C	33,0	46,1 C	27,5 NC	20,6 NC	41,2 C			
		2	248,0 pg/ml.	53				26,0							
		3	12,2 ng/ml.	462				13,0							
Alfa fetoproteína	0,5 - 9 ng/ml.	1	106,7 ng/ml.	667	21,9	2,13 C	4,3 C	12,0	24,5 C	14,6 C	22,4 C	55,7 C			
		2	229,3 ng/ml.	271				13,1							
		3	11,4 U/ml.	303				27,4							
Anticuerpos anti tiroglobulina	10 - 411 U/ml.	1	28,7 U/ml.	311	17,3	4,51 C	3,6 C	30,5	19,3 NC	11,5 NC	15,2 NC	30,4 NC			
		2	44,0 U/ml.	308				21,5							
		3	0,5 U/ml.	246				55,8							
Anticuerpos anti peroxidasa	0,5 - 5,61 U/ml.	1	74,8 U/ml.	307	46,2	13,71 C	5,5 C	12,6	51,7 NC	30,8 NC	20,9 NC	41,8 NC			
		2	15,2 U/ml.	369				23,2							
		3	40,5 U/ml.	368				15,5							
Antígeno CA 125	1 - 35 U/ml.	1	70,8 U/ml.	365	35,4	9,74 C	6,0 C	14,8	39,6 C	23,6 C	23,6 C	47,2 C			
		2	35,5 U/ml.	365				14,8							
		3	66,5 U/ml.	361				21,9							
Antígeno CA 19-9	2 - 37 U/ml.	1	171,7 U/ml.	361	39,9	7,01 C	5,8 C	15,7	44,6 C	26,6 C	22,4 C	44,9 C			
		2	3,7 ng/ml.	472				17,1							
		3	32,4 ng/ml.	671				17,3							
Antígeno carcinoembrionario	0,1 - 3 ng/ml.	1	49,5 ng/ml.	266	25,3	-3,62 C	4,0 C	82,9	28,3 NC	16,9 NC	23,4 NC	46,8 NC			
		2	198,8 mmol/L.	466				15,2							
		3	708,0 mmol/L.	664				14,2							
Cortisol	185 - 624 nmol/L.	1	877,7 nmol/L.	263	33,5	3,46 C	4,8 C	14,8	37,4 C	22,3 C	13,6 NC	27,1 C			
		2	1,2 ng/ml.	451				39,0							
		3	8,2 ng/ml.	657				9,8							
Folato	5,9 - 24,8 ng/ml.	1	11,4 ng/ml.	265	36,6	-6,58 C	5,9 C	13,6	40,9 C	24,4 NC	15,4 NC	30,8 NC			
		2	9,2 ng/ml.	123				14,2							
		3	15,6 ng/ml.	54				12,6							
Hormona de crecimiento	0,06 - 6,88 ng/ml.	1	16,2 ml/l/ml.	480	20	4,69 C	5,8 C	17,7	22,4 C	13,3 NC	24,6 C	49,1 C			
		2	9,2 ml/l/ml.	690				14,2							
		3	15,6 ml/l/ml.	54				12,6							
Hormona cortisolica humana	0,5 - 0,6 ml/l/ml.	1	376,3 ml/l/ml.	269	15	-8,38 C	3,8 C	8,7	16,8 C	10,0 C	2,3 NC	4,5 NC			
		2	129,5 ml/l/ml.	690				8,3							
		3	98,6 ng/ml.	111				20,6							
Somatotropina C	54,6 - 400 ng/ml.	1	384,6 ng/ml.	110	24	-1,42 C	5,2 C	15,7	26,8 C	16,0 NC	19,0 NC	38,0 C			
		2	1,4 µl/l/ml.	460				13,5							
		3	17,3 µl/l/ml.	656				12,9							
Insulina	1,9 - 23 µl/l/ml.	1	27,5 µl/l/ml.	267	32,9	12,31 C	5,3 C	14,1	36,8 C	21,9 C	21,2 C	42,4 C			
		2	1,9 ml/l/ml.	449				18,5							
		3	26,1 ml/l/ml.	630				11,6							
Hormona lactizante	1,24 - 8,62 ml/l/ml.	1	32,1 ml/l/ml.	262	28,2	-2,62 C	5,1 C	22,1	31,5 C	18,8 NC	18,7 NC	37,4 C			
		2	1,9 ng/ml.	153				14,2							
		3	17,8 ng/ml.	161				13,6							
Prolactinina	0,03 - 0,5 ng/ml.	1	1,6 ng/ml.	480	23,8	-6,27 C	5,9 C	13,6	26,6 C	15,9 C	22,2 C	44,3 C			
		2	19,5 ng/ml.	695				14,3							
		3	20,2 ng/ml.	269				30,1							
Antígeno prostático específico total	0,01 - 3,5 ng/ml.	1	2,3 pg/ml.	345	33,6	-8,18 C	5,3 C	58,8	37,6 C	22,4 NC	24,9 NC	49,8 C			
		2	639,7 pg/ml.	711				13,1							
		3	1040,6 pg/ml.	262				12,2							
Hormona paratiroidea	12 - 88 pg/ml.	1	0,4 ng/ml.	456	45,3	7,13 C	5,5 C	22,5	50,6 NC	30,2 NC	19,0 NC	38,0 NC			
		2	5,2 ng/ml.	645				9,3							
		3	7,4 ng/ml.	261				8,9							
Testosterona	1,75 - 7,85 ng/ml.	1	2,1 ng/ml.	463	23,6	3,17 C	5,1 C	14,5	26,4 C	15,8 NC	15,9 NC	31,8 C			
		2	5,2 ng/ml.	645				9,3							
		3	7,4 ng/ml.	261				8,9							
Tiroglobulina	0,73 - 84 ng/ml.	1	37,4 ng/ml.	654	22	3,51 C	4,9 C	9,8	24,5 C	14,6 C	24,6 C	49,1 C			
		2	46,4 ng/ml.	267				9,8							
		3	0,1 µl/l/ml.	474				22,7							
Hormona estimulante de la tiroides	0,38 - 5,33 µl/l/ml.	1	8,1 µl/l/ml.	681	21,8	-6,38 C	5,2 C	10,0	24,4 C	14,5 NC	21,7 NC	43,3 C			
		2	17,3 µl/l/ml.	267				12,9							
		3	42,7 ng/l.	384				16,6							
Troponina I	2,3 - 19,8 ng/L	1	7063,8 ng/L.	372	28	1,73 C	4,5 C	12,2	31,3 C	18,7 C	19,8 C	39,6 C			
		2	5019,8 ng/L.	325				12,1							
		3	5019,8 ng/L.	325				12,1							

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

Tabla 9.
Índice de incertidumbre en ensayos de Inmunología.

MENSURANDO	CONTROL	U observada %±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre e Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Vitamina D-25 OH	1	204	168	1.21	10	2.04	42	486	7,1	287	1
	2	157		0.93		1.57		374		221	1
	3	159		0.95		1.59		379		224	1
Hormona adenocorticotrópica	1	33	461	0.72	27,5	1.20	20,6	1.60	41,2	0.80	1
	2	26		0.56		0.95		1.26		0.63	1
Alfa fetoproteína	1	13	245	0.53	146	0.89	22,4	0.58	44,7	0.29	1
	2	12		0.49		0.82		0.54		0.27	1
	3	131		0.53		0.90		0.58		0.29	1
Anticuerpos antioglobulina	1	274	193	1.06	11,5	1.77	15,2	1.34	30,4	0.67	1
	2	305		0.81		1.37		1.03		0.52	1
	3	215		0.82		1.38		1.05		0.52	1
Anticuerpos anti peroxidasa	1	558	51,7	0.64	30,8	1.07	20,9	1.58	41,8	0.79	1
	2	126		0.50		0.84		1.24		0.62	1
Antígeno CA 125	1	232	39,6	0.33	23,6	0.55	23,6	0.55	47,2	0.28	1
	2	155		0.30		0.51		0.51		0.25	1
	3	148		0.33		0.56		0.56		0.28	1
Antígeno CA 19-9	1	148	446	0.46	266	0.77	22,4	0.91	44,9	0.45	1
	2	219		0.35		0.59		0.70		0.35	1
	3	148		0.29		0.49		0.58		0.29	1
Antígeno carcinoembrionario	1	171	283	1.17	169	1.95	23,4	1.41	46,8	0.71	1
	2	173		0.92		1.54		1.11		0.56	1
	3	148		0.46		0.78		0.56		0.28	1
Cortisol	1	152	37,4	0.35	22,3	0.58	13,6	0.96	27,1	0.48	1
	2	142		0.32		0.54		0.88		0.44	1
	3	148		0.35		0.59		0.96		0.48	1
Folato	1	39	409	0.50	24,4	0.84	15,4	1.32	30,8	0.66	1
	2	98		0.38		0.64		1.02		0.51	1
	3	136		0.39		0.66		1.03		0.52	1
Hormona de crecimiento	1	177	22,4	1.47	13,3	2.48	24,6	1.34	49,1	0.67	1
	2	142		1.16		1.95		1.06		0.53	1
	3	126		0.56		0.95		0.51		0.26	1
Hormona coriónica humana	1	81	168	0.77	10	1.30	2,3	5.65	4,5	2.89	1
	2	83		0.71		1.20		5.22		2.67	1
	3	87		0.78		1.31		5.70		2.91	1
Somatomedina C	1	206	268	0.76	16	1.28	19	1.07	38	0.54	1
	2	157		0.59		0.98		0.83		0.41	1
Insulina	1	135	368	0.90	21,9	1.51	21,2	1.56	42,2	0.78	1
	2	129		0.71		1.19		1.23		0.62	1
	3	148		0.36		0.60		0.62		0.31	1
Hormona Luteinizante	1	185	31,5	0.41	18,8	0.69	18,7	0.70	37,4	0.35	1
	2	116		0.38		0.64		0.64		0.32	1
	3	221		0.42		0.70		0.70		0.35	1
Prolactinina	1	142	26,6	0.77	15,9	1.28	22,2	0.92	44,3	0.46	1
	2	136		0.59		0.99		0.71		0.35	1
Antígeno prostático específico total	1	136	37,6	0.88	22,4	1.47	24,9	1.33	49,8	0.66	1
	2	143		0.69		1.16		1.04		0.52	1
	3	148		0.35		0.58		0.53		0.26	1
Hormona Paratiroidea	1	588	50,6	0.26	30,2	0.43	19	0.68	38	0.34	1
	2	131		0.24		0.40		0.63		0.32	1
	3	122		0.26		0.43		0.69		0.34	1
Testosterona	1	225	26,4	0.77	15,8	1.29	15,9	1.28	31,8	0.64	1
	2	93		0.59		0.99		0.99		0.49	1
	3	89		0.60		1.01		1.00		0.50	1
Tiroglobulina	1	145	24,5	1.35	14,6	2.26	24,6	1.34	29,1	1.13	1
	2	98		1.06		1.78		1.06		0.89	1
	3	148		0.53		0.90		0.53		0.45	1
Hormona estimulante de tiroides	1	227	24,4	0.93	14,5	1.57	21,7	1.05	23,3	0.97	1
	2	10		0.41		0.69		0.46		0.43	1
	3	129		0.53		0.89		0.59		0.55	1

Disciplina: Marcadores cardiacos

Para el mensurando de troponina I como marcador cardiaco, se evidencia que por las estimaciones de ET y sigma cumple. Adicionalmente la incertidumbre observada cumple frente a los cuatro criterios de aceptabilidad analizados en el estudio (tabla 10 – gráfica 6).

Al analizar el índice de incertidumbre obtenido frente a cada uno de los criterios de aceptabilidad se puede evidenciar que el criterio más exigente es el segundo criterio, derivado del ETa, ya que los índices de incertidumbre están cercanos a 1 (tabla 11).

APLICABILIDAD DE LA INCERTIDUMBRE EN LA NOTIFICACIÓN DE RESULTADOS CRÍTICOS

A continuación, se encuentra el consolidado de la evaluación de los resultados de notificación crítica establecidos en el laboratorio, considerando la incertidumbre de medida para su interpretación; donde se puede evidenciar que, al aplicar la incertidumbre sobre los valores críticos de notificación, el proceso de notificación se daría más temprano, lo que permitiría intervenciones más oportunas sobre la decisión clínica.

Tabla 10.

Consolidado de evaluación de U en ensayos de Cardiología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN									
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido Interpretación	Sigma obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criterio	U% Aceptable Tercer criterio	U% Aceptable Cuarto criterio			
Troponina I	2,3 - 19,8 ng/L	1	42,7 ng/L	384	28	1,73 C	4,5 C	16,6	31,3 C	18,7 C	19,8 C	39,6 C			
		2	7063,8 ng/L	372				12,2							
		3	5019,8 ng/L	325				12,1							

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

Tabla 11.

Índice de incertidumbre en marcadores cardiacos.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Troponina	1	16,6	31,3	0,53	18,7	0,89	19,8	0,84	39,6	0,42	1
	2	12,2		0,39		0,65		0,62		0,31	1
	3	12,1		0,39		0,65		0,61		0,31	1

Tabla 12.

Consolidado de resultados de notificación crítica considerando la incertidumbre de medida expandida (U).

DISCIPLINA	MENSURANDO		VALOR DE NOTIFICACIÓN CRÍTICA CONSIDERANDO LA U		
	Nombre	Intervalo biológico de referencia	Valor crítico definido en el laboratorio	U observada en unidades de medida	VALOR CRÍTICO CON LA U APLICADA
Hematología	Hemoglobina	14 - 18 g/dL	< 6,0 g/dL > 20,0 g/dL	± 0,1 g/dL ± 0,5 g/dL	< 6,1 g/dL > 19,5 g/dL
	Recuento de plaquetas	150 - 450 x 10 ³ /μL	< 20,0 x 10 ³ /μL > 999,0 x 10 ³ /μL	± 1,6 x 10 ³ /μL ± 52,2 x 10 ³ /μL	< 21,6 x 10 ³ /μL > 946,8 x 10 ³ /μL
Coagulación	Tiempo de tromboplastina parcial	25 - 31,3 segundos	> 100 segundos	± 7,9 segundos	> 98 segundos
Química	Sodio	136 - 146 mEq/L	< 125 mEq/L > 152 mEq/L	± 2,6 mEq/L ± 2,6 mEq/L	< 128 mEq/L > 149 mEq/L
Marcadores cardiacos	Troponina I	2,3 - 19,8 ng/dL	> 19,8 ng/dL	± 0,3 ng/dL	> 19,5 ng/dL

DISCUSIÓN

Los laboratorios de análisis clínicos implementan procedimientos para monitorizar el desempeño del método de ensayo como parte de las estrategias y/o puntos de control del aseguramiento de la calidad analítica a fin de asegurar que los resultados obtenidos sean confiables. Las estimaciones de ET y sigmametría han sido utilizados a partir de los siguientes atributos de los métodos de ensayos cuantitativos: sesgo, precisión y ETa. Sin embargo, la evaluación de la exactitud de los resultados a través de la estimación de la incertidumbre es un parámetro o atributo que no se emplea usualmente en los laboratorios y que a través de este estudio se realiza la comparación de la estimación de este parámetro frente a los valores de ET y sigmametría.

Para los 41 mensurandos evaluados se evidencia que el 100% cumple frente a la meta de ETa, y frente a la métrica sigma se observó que el 29% tiene sigma de 6, el 56% presenta sigma entre 4 - 5, y el 15% presentan sigma menor o igual a 3; es evidente que la elección de la especificación de rendimiento analítico (meta de calidad) es importante. Siempre que la selección de las especificaciones de calidad (metas de rendimiento analíticos,) sean de libre elección para los laboratorios, las métricas como la sigma y el índice de error total serán diferentes para la misma prueba, aun teniendo el mismo desempeño en términos de precisión y veracidad. Igual evento va a suceder si el desempeño de la incertidumbre se contrasta con las metas de calidad tradicionalmente usadas: CLIA, Metas derivadas de Variabilidad biológica, RCPA y otras.

En el trabajo actual de los 41 mensurandos evaluados, se puede observar que aunque el 100% de los métodos de ensayo están dentro de las especificaciones de desempeño considerando las metas de ETa (donde el $ET < ETa$) y/o las estimaciones de sigmametría (≥ 3); la evaluación de la exactitud del resultado mediante la estimación de la incertidumbre, refleja que en algunos mensurandos la incertidumbre generada sobre el resultado puede estar fuera del uso previsto considerando los criterios definidos como aceptables para la evaluación de la misma, por lo cual la incertidumbre es una estimación más sensible frente a la calidad del resultado para la interpretación de mismos frente al intervalo biológico de referencia y la condición del paciente como "verdadero negativo".

Frente a los criterios de aceptabilidad de la incertidumbre analizados en el presente estudio, se resalta la independencia del tercer y cuarto criterio derivados directamente del intervalo biológico de referencia, en comparación con el primer y segundo criterio, que se encuentran sesgados y condicionados por la decisión del laboratorio frente a la meta de calidad que establezca para sus mediciones. Es aquí donde los analistas deben analizar el criterio de aceptabilidad de incertidumbre que consideran más sensible para la detección de cambios y monitoreo del desempeño.

En las tablas 2, 4, 6, y 8 se presentan los valores de U obtenidos para los 41 mensurandos evaluados, la estimación se realizó con un factor de cobertura de 2 para un nivel de confianza del 95%. A partir de estos datos, los resultados obtenidos en el laboratorio podrían expresarse como el valor del mensurando «x» dentro del intervalo de confianza.

A partir de la estimación de la incertidumbre del método de ensayo y la evaluación de este parámetro sobre el uso previsto, se considera importante que los laboratorios establezcan reglas de decisiones sobre el efecto de la incertidumbre en valores de notificación crítica, teniendo en cuenta que puede aportar a la seguridad del paciente, mejorando la oportunidad en el proceso de detección para pacientes que presentan complicaciones del estado de salud y que debe ser identificados y notificados.

Al establecer como especificación de desempeño de la incertidumbre el criterio derivado a partir del IBR, es importante considerar que la incertidumbre tiene mayor impacto en aquellos mensurandos donde la amplitud del IBR es pequeña, debido a que la variación biológica interindividual (CVBg) es baja.

CONCLUSIONES

Los indicadores de desempeño analítico establecidos como ET y la sigmametría, son importantes para la toma de decisiones del proceso analítico, sin embargo, con los datos obtenidos se corrobora que, como métrica para evaluar el desempeño de método de medición, es más sensible la sigmametría, pero tanto el índice de error total como la sigmametría siempre van a estar afectados por la meta de calidad que define el laboratorio para su estimación, lo que minimiza la comparabilidad de esta métrica entre mensurandos y entre laboratorios; situación que pone en el escenario de Latinoamérica la

necesidad de definir un criterio único de calidad a fin de poder realizar la comparación con estas métricas, por lo tanto las especificaciones de calidad de incertidumbre si son derivadas de las mismas metas de calidad también se van a ver sesgadas, dificultando la comparabilidad entre laboratorios.

Es importante considerar en el establecimiento de las metas de desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición, las especificaciones de calidad derivadas de los IBR, ya que estos son comparables, independientemente del método de ensayo y sistema analítico utilizado, y están estandarizados en las guías de práctica clínica (GPC). Y adicionalmente permiten monitorear de manera sistemática el impacto de la incertidumbre en la caracterización del uso previsto del ensayo en el intervalo de la "normalidad".

Frente a la revisión de los criterios establecidos para la definición de las características del desempeño para la incertidumbre de medida, se infiere que el criterio más sensible corresponde al tercer criterio (la octava parte del IBR) y luego el segundo criterio (2/3 del ETa), seguido del cuarto criterio (la cuarta parte del IBR) y por último el primer criterio (derivado de la fórmula del ETa); por lo tanto se recomienda que el criterio de aceptabilidad de la incertidumbre definido en el laboratorio se base en el IBR y no en las metas de calidad establecidas en el mismo, ya que las últimas no permiten comparabilidad.

Nuestro estudio muestra que considerar la aplicabilidad de la incertidumbre sobre los límites de los valores de notificación crítica establecidos, es una herramienta viable y útil para optimizar de manera temprana el proceso de notificación de resultados de riesgo crítico lo que evidencia el aporte del laboratorio clínico a la gestión clínica excelente y segura.

REFERENCIAS

- Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis WP, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:833-5.
- Kallner A. Is the combination of trueness and precision in one expression meaningful? On the use of total error and uncertainty in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1291-7.
- Oosterhuis WP, Sandberg S. Proposal for the modification of the conventional model for establishing performance specifications. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:925-37.
- JCGM 200:2012. Vocabulario internacional de metrología: conceptos básicos y generales y términos asociados (VIM). JCGM 2012;3. <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf> (consultado en agosto de 2022).
- The Department of Health and Aged Care. Requirements for the Estimation of Measurement Uncertainty 2007 edition. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-npaac-emu.htm>. (consultado en octubre de 2019).
- Milinkovic N, Ignjatovic S, Sumarac Z, Majkic-Singh N. Uncertainty of Measurement in Laboratory Medicine. *J Med Biochem.* 2018;37:279-88.
- NTC-ISO 15189:2014 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia.
- Badrick T, Hawkins RC, Wilson SR, Hickman PE. Uncertainty of measurement: what it is and what it should be. *Clin Biochem Rev.* 2005;26:155-8.
- EURACHEM, Establecimiento y Empleo de la Incertidumbre Objetivo en la Medición Química (https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/STMU_2015_ES.pdf (consultado en octubre de 2019)).
- Frenkel RB, Farrance I. Uncertainty in Measurement: Procedures for Determining Uncertainty With Application to Clinical Laboratory Calculations. *Adv Clin Chem.* 2018; 85:149-211.
- Haeckel R, Wosniok W, Gurr R, Peil B. Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1161-71.
- C.Bignone, E. (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, abril.-jun. 2019.
- R. Bettencourt da Silva, A. W. (2019). Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas Eurachem/CITAC. https://www.citac.cc/QUAM2012_P1_ES.pdf. (consultado en octubre de 2019).
- Fraser C G. Variación biológica: De la Teoría a la práctica. Año 2003. Ed.SEQC.