
Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Metrología
Documento H. Fase 3. Versión 2

Preparado por:

F.J. Gella Tomás, F. Canalias Reverter, S. Izquierdo Álvarez, V. Martínez Vázquez, M. Sánchez Manrique

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto y campo de aplicación
2. Normas para consulta
3. Definiciones
4. Fuentes de incertidumbre
 - 4.1 Definición del mensurando
 - 4.2 Imprecisión
 - 4.3 Valor asignado al calibrador
 - 4.4 Error sistemático
5. Cálculo de la incertidumbre
6. Interpretación
7. Aplicaciones
8. Limitaciones
9. Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

Los resultados que proporciona el laboratorio clínico deben ser exactos (veraces y precisos) para que permitan una interpretación clínica correcta y para que sean comparables con resultados anteriores o posteriores y entre distintos laboratorios.

Tradicionalmente se ha relacionado la exactitud con el *error de medida*. No obstante, el error de medida de los resultados del laboratorio clínico es casi siempre desconocido. En cambio, es posible atribuir una *incertidumbre de medida* y una *trazabilidad metrológica* a cada resultado. La incertidumbre es una expresión numérica del grado de duda del resultado. La trazabilidad relaciona el resultado con referencias establecidas permitiendo su reproducibilidad en el tiempo y entre laboratorios (1,2).

En la estimación de la incertidumbre de medida se asume que cualquier error sistemático es eliminado, corregido o ignorado, se evalúan los efectos aleatorios sobre el resultado de una medida y se establece un intervalo en el que se encuentra el valor verdadero de la magnitud medida con un determinado nivel de confianza (3).

La norma para la acreditación de laboratorios ISO 15189 requiere una estimación de la incertidumbre de los resultados. La apropiada metodología para estimar la incertidumbre se describe en la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida (GUM). La GUM (4) fue desarrollada de forma conjunta por diversos organismos internacionales de normalización y metrología para su utilización en laboratorios de calibración y ensayo y aplicada a medidas físicas o de análisis químico. En la actualidad, la GUM es de difícil aplicación a las medidas que se realizan en el laboratorio clínico, aunque

pueden mantenerse sus principios generales (5,6). Por otra parte, la complejidad y el coste de obtener una estimación de la incertidumbre de medida deben ser proporcionales con los requisitos de calidad aplicables a la utilización clínica de los resultados.

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este documento proporciona recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en los laboratorios clínicos, teniendo en cuenta las limitaciones que son propias de las mediciones biológicas y los principios básicos de la GUM.

La incertidumbre de medida no se aplica a las pruebas de tipo cualitativo, en las que el resultado no es un valor numérico.

2. NORMAS PARA CONSULTA

- Centro Español de Metrología. Vocabulario internacional de términos fundamentales y generales de metrología (VIM). Madrid: Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente; 1994.
- Asociación Española de Normalización (AENOR). Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Medición de magnitudes en muestras de origen biológico. Trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y a los materiales de control. UNE-EN ISO 17511. Madrid : AENOR ; 2004.
- Asociación Española de Normalización (AENOR). Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. UNE-EN-ISO 15189. Madrid : AENOR ; 2007.
- Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Productos Sanitarios para Diagnóstico In Vitro. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 331/1.

3. DEFINICIONES

3.1 Analito

Componente que se indica en el nombre de una magnitud mensurable

3.2 Calibración

Conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores de una magnitud indicados por un instrumento de medida o un sistema de medida, o los valores representados por una medida materializada o por un material de referencia, y los valores correspondientes de esa magnitud realizados por patrones (VIM)

3.3 Calibrador

Material de referencia cuyo valor se utiliza como variable independiente en una función de calibración (ISO 17511)

NOTA: Existe una jerarquía metrológica de calibradores (ver ISO 17511)

3.4 Error máximo permitido

Valor extremo de un error permitido por especificaciones, reglamentos, etc. (VIM)

NOTA: También denominado “error máximo tolerable” o “límite de error permitido”

3.5 Error sistemático

Media que resultaría de un número infinito de medidas del mismo mensurando realizadas bajo condiciones de repetibilidad menos un valor verdadero del mensurando (VIM)

NOTA: Para obtener una estimación, se realiza un número finito de mediciones y se utiliza un valor convencionalmente verdadero del mensurando.

NOTA: También llamado “desviación” y “sesgo”

3.6 Exactitud (de medida)

Grado de concordancia entre el resultado de una medición y un valor verdadero del mensurando (VIM)

3.7 Imprecisión

Coficiente de variación de un conjunto de resultados obtenidos al medir repetidamente un mensurando con un mismo procedimiento de medida

3.8 Imprecisión interdiaria

Imprecisión observada en un laboratorio a partir de resultados obtenidos en días diferentes

NOTA: Los resultados pueden estar afectados por distintas calibraciones (calibración diaria, semanal, etc.), distintos operadores, distintos lotes de calibradores y distintos lotes de reactivos

3.9 Incertidumbre de medida

Parámetro, asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando (VIM).

3.10 Magnitud (mensurable)

Atributo de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que es susceptible de ser distinguido cualitativamente y determinado cuantitativamente (VIM)

3.11 Mensurando

Magnitud particular sometida a una medida (VIM)

3.12 Procedimiento de medida

Conjunto de operaciones, descritas de forma específica, utilizadas en la ejecución de mediciones particulares según un método dado (VIM)

NOTA: Existe una jerarquía metrológica de procedimientos de medida (ver ISO 17511)

3.13 Trazabilidad (metrológica)

Propiedad del resultado de una medición o de un patrón tal que pueda relacionarse con referencias determinadas, generalmente a patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbres determinadas (VIM)

4. FUENTES DE INCERTIDUMBRE

Son fuentes que contribuyen a la incertidumbre de un resultado las siguientes: obtención de la muestra, preparación de la muestra, calibradores o materiales de referencia, magnitudes de entrada (por ejemplo, absorbancias), equipo instrumental empleado, condiciones ambientales, estabilidad de la muestra y cambios de operarios.

La incertidumbre relacionada con la obtención y preparación de la muestra es de difícil estimación y debe ser reducida mediante la rigurosa normalización de procedimientos. En este documento solo se consideran las fuentes de incertidumbre de la fase analítica, que se inicia cuando la muestra interacciona con el primer paso técnico del procedimiento de medida (por ejemplo, colocar la muestra en un analizador) y termina con la obtención de un valor numérico, resultado de la medida.

Los principales componentes de la incertidumbre de la fase analítica corresponden a la indefinición del mensurando, la estabilidad de la muestra en el sistema de medida, la calibración, los volúmenes dispensados, el lote de reactivos, el equipo instrumental, los operarios y las condiciones ambientales. En los apartados siguientes, se comentan con mayor detalle los principales componentes.

La incertidumbre de medida es un parámetro que se asocia específicamente a cada resultado. En los laboratorios clínicos, es imposible realizar una estimación particular de la incertidumbre de medida para cada mensurando de cada muestra, por lo que se realiza una estimación general de la incertidumbre de medida para un mensurando definido y para valores del mismo cercanos a los de decisión clínica.

4.1. Definición del mensurando

El mensurando se define mediante los siguientes parámetros:

- Analito a medir. Por ejemplo: proteína, ion sodio, colesterol, antistreptolisina O, hemoglobina, número de leucocitos, etc.
- Sistema. Por ejemplo: suero, orina, sangre venosa, líquido pleural, etc.
- Tipo de magnitud y unidad. Por ejemplo: concentración de sustancia (mmol/L), concentración de masa (g/L), concentración catalítica (nkat/L), etc.
- Procedimiento de medida. Habitualmente descrito en un procedimiento documentado de trabajo o similar.

La existencia de diferentes formas moleculares del analito puede introducir incertidumbre en los resultados. Esta fuente de incertidumbre puede reducirse o eliminarse mediante la cuidadosa definición del procedimiento de medida, ya que pueden reaccionar de diferente manera con unas u otras formas moleculares.

Otra fuente de incertidumbre relacionada con la definición del mensurando son las posibles reacciones cruzadas e interferencias que pueden ocurrir con algunas muestras y que deben estar identificadas y documentadas para prevenir, en lo posible, su influencia.

En resumen, la incertidumbre ocasionada por la indefinición del mensurando no puede ser cuantificada, pero puede ser reducida o eliminada mediante la detallada especificación del mensurando.

4.2. Imprecisión

La mayor parte de los componentes de la incertidumbre de medida de la fase analítica se encuentran contenidos en la estimación de la imprecisión interdiaria (CV_{id}) que normalmente se obtiene empleando materiales de control.

Esta estimación debe realizarse con el suficiente número de datos para recoger las diferentes fuentes de incertidumbre que aplican. Se recomienda un mínimo de 6 meses de datos y una nueva estimación cada año. En el periodo de recogida de datos, deberían incluirse varias calibraciones para recoger la incertidumbre generada por el proceso de calibración. En cambio no es necesario utilizar distintos lotes de calibrador si se dispone de la incertidumbre del valor asignado.

La estimación del CV_{id} debe realizarse para un valor del mensurando cercano a los valores de decisión clínica.

4.3. Valor asignado al calibrador

El laboratorio clínico debe conocer la incertidumbre y la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los materiales de calibración que utiliza. Como habitualmente se trata de materiales comerciales, el fabricante debe proporcionar estos datos (Directiva 98/79/CE). Junto con el valor de incertidumbre debe especificarse también el factor de cobertura empleado. Normalmente, la incertidumbre se expresa como incertidumbre expandida (U) para un nivel de confianza del 95% (factor de cobertura = 2).

La incertidumbre estándar (u) se calcula dividiendo U por el factor de cobertura.

La u relativa (%) del valor asignado al calibrador no debería variar excesivamente lote a lote y debería ser generalmente más baja que el CV_{id} .

4.4. Error sistemático

La estimación de la incertidumbre de medida asume que cualquier error sistemático significativo del procedimiento de medida ha sido eliminado, corregido o es ignorado (4,6,7). La identificación de un eventual error sistemático debería realizarse durante la validación del procedimiento de medida.

Cuando se corrige un error sistemático mediante un factor, la corrección tiene una incertidumbre asociada (u_c) que debe ser considerada en el cálculo de la incertidumbre de medida combinada¹.

Los errores sistemáticos ocasionados en el uso rutinario del procedimiento de medida por las inevitables diferencias entre distintas calibraciones se comportan de forma aleatoria a largo plazo, con lo que este componente de la incertidumbre se recoge en el CV_{id} .

5. CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE

La incertidumbre se calcula combinando sus diversas fuentes. Para ello, los laboratorios clínicos deberían definir cada mensurando, especificando el procedimiento de medida, y realizar para cada uno de ellos el cálculo de la incertidumbre combinada a partir de los datos de control interno de la calidad y otros datos, según la siguiente fórmula:

$$u_c = \sqrt{CV_{id}^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2}$$

Donde:

- u_c : incertidumbre estándar combinada relativa (%)
- CV_{id} : imprecisión (coeficiente de variación) interdiaria
- u_{cal} : incertidumbre estándar relativa (%) del valor asignado al calibrador (ver 4.3)

u_{fc} : incertidumbre estándar relativa (%) del factor empleado para corregir un error sistemático¹.

Se recomienda expresar la incertidumbre combinada para un nivel de confianza del 95% (incertidumbre expandida, U_c). Para ello, se multiplica el valor de u_c por $k = 2$.

$$U_c = 2 \times \sqrt{CV_{id}^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2}$$

La incertidumbre expandida relativa debe expresarse con dos cifras significativas, por ejemplo: 4,2%, 16%.

6. INTERPRETACIÓN

La estimación de la incertidumbre de medida proporciona una indicación cuantitativa del nivel de duda que el laboratorio tiene en cada resultado y es por tanto un elemento clave en el sistema de calidad analítico de los laboratorios clínicos.

La incertidumbre expandida relativa de un mensurando debería ser inferior a dos tercios del error máximo permitido. En caso de que fuera superior, deberían estudiarse con mayor detalle las diferentes fuentes de incertidumbre, identificar las más significativas y realizar las acciones oportunas para reducirlas.

7. APLICACIONES

La incertidumbre de medida debe ser utilizada principalmente para la:

- Selección de procedimientos de medida que cumplan las especificaciones de exactitud.
- Interpretación objetiva de la significación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica.
- Interpretación objetiva de la significación de un resultado en comparación con un valor de decisión clínica

8. LIMITACIONES

El valor de la incertidumbre de medida varía con la concentración del mensurando y puede ser sustancialmente diferente para concentraciones muy bajas o muy altas del analito. Por este motivo se recomienda realizar su estimación para una concentración cercana a los valores de decisión clínica.

Los materiales de control que se utilizan para estimar la imprecisión interdiaria pueden no ser representativos del comportamiento analítico que tienen las muestras de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gella FJ. Recomendaciones para la utilización de calibradores con trazabilidad metrológica en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 2005; 24:474-6.
2. Gella FJ. Trazabilidad metrológica y laboratorio clínico. *Ed Cont Lab Clin* 2004; 8:1-11.
3. National Pathology Accreditation Advisory Council. Requirements for the estimation of measurement uncertainty (2007 edition). Australia 2007.
4. Guide to the expression of uncertainty in measurement (1995). ISO Geneva.
5. White GH, Farrance I. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing. A laboratory implementation guide. *Clin Biochem Rev* 2004; 25:suppl (ii).
6. Kristiansen J. The guide to the expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty: An appraisal. *Clin Chem* 2003; 49:1822-9.
7. Thienpont LM. Calculation of measurement uncertainty – Why bias should be treated separately. *Clin Chem* 2008; 54:1587-8.

¹La comisión de Metrología publicará próximamente recomendaciones para la estimación del error sistemático y para la estimación de la incertidumbre asociada a su corrección (u_c)