

Bioquimia

Volumen 27
Volume

Número 4
Number

Diciembre 2002
December

Artículo:

Guía para estimar la incertidumbre de
medida en ciencias de laboratorio clínico

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

Guía para estimar la incertidumbre de medida en ciencias de laboratorio clínico

X. Fuentes Arderiu*¹, M. Sánchez Manrique²

¹Servei de Bioquímica Clínica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Catalunya, España. ²BioSystems, S.A. Barcelona, Catalunya, España.

*Sobretiros: Servei de Bioquímica Clínica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Catalunya, España. Fax: 93 260 75 46 e-mail: xfa@csb.sub.scs.es

Recibido: 05/10/02 Aceptado: 25/10/02

Resumen

Al medir una magnitud los errores aleatorios y sistemáticos pueden actuar conjuntamente produciendo un error de medida (anteriormente llamado "error total") y generando una duda —una incertidumbre— sobre el valor verdadero de la magnitud medida.

La Organización Internacional de Normalización (ISO) define la incertidumbre de medida como un parámetro, asociado al resultado de una medida, que caracteriza la dispersión de los valores que razonablemente pueden atribuirse al mesurando (magnitud medida). En otras palabras, la incertidumbre es una información numérica que complementa un resultado de medida, indicando la cuantía de la duda acerca de este resultado.

Las organizaciones internacionales de normalización recomiendan que se conozcan la incertidumbre de los resultados de los pacientes obtenidos en los laboratorios clínicos. Por esta razón, este artículo intenta aclarar el concepto de incertidumbre de medida y mostrar las diferentes formas de estimar este parámetro.

Palabras clave: Incertidumbre de medida; metrología; informe de laboratorio clínico.

Abstract

When measuring a quantity random and systematic errors can act together on the result producing an error of measurement (formerly called "total error") and generating a doubt — uncertainty— about the true value of the measured quantity. The International Organization for Standardization (ISO) defines uncertainty of measurement as a parameter, associated with the result of a measurement, that characterizes the dispersion of the values that could reasonably be attributed to the measurand (measured quantity). In other words, uncertainty is a numerical information that complements a result of measurement, indicating the magnitude of the doubt about this result.

The international scientific and standardization bodies recommend that the uncertainty of patients' results obtained in clinical laboratories should be known. By this reason, this article try to clarify the concept of uncertainty of measurement and to show the different approaches to estimate this parameter.

Key words: Uncertainty of measurement; metrology; clinical laboratory report.

1. Introducción

En el lenguaje común la palabra *incertidumbre* denota duda, falta de concreción, sobre la realidad de un acontecimiento. El conocimiento de la incertidumbre de los acontecimientos es, lógicamente, una aspiración para muchos: científicos, financieros, políticos, etc. Pero el conocimiento de la incertidumbre es también incierto y su medición es un problema estadístico.

Es dentro de la metrología que la noción de incertidumbre, aplicada a los resultados de las medidas, tiene una importancia notoria, ya que es una indicación cuantitativa de la calidad de un resultado de medida y permite evaluar la fiabilidad de este resultado. De manera que, un procedimiento de medida que produce un resultado, con un valor numérico determinado, afectado por una incertidumbre determinada es mejor que otro procedimiento de medida que genera el mismo valor numérico del resultado pero con una incertidumbre más grande que la del primero.

Dentro del ámbito de las ciencias del laboratorio clínico la incertidumbre de medida no se ha comenzado a tener en cuenta hasta que en el año 1995 la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada y la Federación Internacional de Química Clínica publicaron el libro *Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences* [en el web *Rincón iberoamericano* <<http://www.ifcc.org/ria/home.html>> se puede encontrar una versión abreviada en español]; el año siguiente, esta inquietud fue recogida por el Comité Europeo de Normalización en la norma experimental ENV 12435.

2. Glosario ¹

Commutabilidad: capacidad de un material de referencia o de control de comportarse de forma similar a los especímenes de los pacientes en un procedimiento de medida particular

Función de calibración: relación matemática entre los valores de una magnitud, considerada como una variable independiente, en

unos materiales de referencia, y los valores de una señal, considerados como una variable dependiente, que estas magnitudes generan en un sistema de medida

heteroscedasticidad: propiedad de los resultados de un procedimiento de medida por la cual la desviación típica metrológica depende del valor del mesurando, dentro de un intervalo particular de valores

imprecisión interdiaria: imprecisión observada en un laboratorio a partir de resultados obtenidos en días diferentes

incertidumbre de medida: parámetro, asociado al resultado de una medida, que caracteriza la dispersión de los valores que razonablemente pueden atribuirse al mesurando

incertidumbre estándar: incertidumbre del resultado de una medida expresado como una desviación estándar

NOTA 1: Su símbolo es u .

NOTA 2: Cuando la incertidumbre típica se divide por el resultado de la medida se denomina *incertidumbre típica relativa*, que en este documento se simboliza como u_{rel} . La incertidumbre típica relativa se expresa como un coeficiente de variación.

incertidumbre típica combinada: incertidumbre típica del resultado de una medida cuando el resultado se ha obtenido a partir de los valores de otras magnitudes, igual a la raíz cuadrada positiva de la suma de las variancias o covariancias de estas otras magnitudes, ponderadas según como varían los resultados de medida con los cambios en estas magnitudes

NOTA 1: Su símbolo es u_c .

NOTA 2: Cuando la incertidumbre típica combinada se divide por el resultado de la medida se denomina *incertidumbre típica combinada relativa*, que en este documento se simboliza como $u_{c,rel}$.

incertidumbre expandida: magnitud que define un intervalo alrededor del resultado de medida que puede esperarse que contenga una gran fracción de la distribución de los valores que pueden atribuirse razonablemente al mesurando

NOTA: Su símbolo es U .

intervalo de medida: intervalo de valores de una magnitud en la que el procedimiento de medida se aplica sin modificaciones

magnitud influyente: magnitud diferente del mesurando que afecta al resultado de medida

mesurando: magnitud particular sometida a una medida

3. Causas de incertidumbre de medida

Cuando se mide una magnitud biológica los errores aleatorios propios del procedimiento de medida, y algunos errores sistemáticos

que se producen esporádicamente y se confunden con los errores aleatorios, hacen que exista una incertidumbre sobre cual es el valor verdadero del mesurando; sólo los resultados de medida obtenidos al contar directamente todas las entidades que componen un sistema no tienen incertidumbre. La incertidumbre se describe, según el caso, mediante uno de los tres estadísticos siguientes: incertidumbre estándar, incertidumbre típica combinada o incertidumbre expandida.²⁻⁴

La incertidumbre de medida puede ser debida a diversas causas, cada una de las cuales se describe mediante una incertidumbre estándar. A veces algunos de estos errores actúan conjuntamente y dan lugar a una incertidumbre típica combinada. Cuando actúan conjuntamente, cada causa se considera un componente de la incertidumbre típica combinada. En general, las principales causas de incertidumbre de los resultados de medida de las magnitudes biológicas son las que se describen a continuación.⁵⁻⁸

- **Definición incompleta del componente en estudio.** Esto sucede cuando el componente es una entidad molecular que puede presentarse en formas diversas (isoformas), que pueden reaccionar de manera diferente. Esta indefinición, en general, es difícil de evaluar y a menudo no se tiene en cuenta.
- **Variabilidad de la fase premetrológica,** debida a las fluctuaciones en el proceso de obtención de las muestras, las condiciones de almacenamiento, las condiciones de centrifugación, etc. Desafortunadamente hay muy pocas publicaciones en las que se haya cuantificado esta causa de incertidumbre.
- **Incertidumbre de medida de los valores de los calibradores.** El proceso de asignación de valores a los calibradores está afectado por diversas causas de incertidumbre. Los fabricantes de los calibradores tiene que dar a conocer la incertidumbre de medida de los valores de los calibradores que suministran.
- **Variabilidad en la reconstitución de los calibradores liofilizados.** En general la incertidumbre debida a las variaciones en la adición del líquido de reconstitución queda incluida en la imprecisión interserial.
- **Falta de commutabilidad de los calibradores.** Los fabricantes de calibradores generalmente declaran que estos son commutables con las muestras de los pacientes o no dicen nada sobre esto. Por lo tanto, aunque haya cierta falta de commutabilidad, es difícil tenerla en cuenta a la hora de estimar la incertidumbre de medida.
- **Inadecuación de la función de calibración.** Pueden ser causas de inadecuación un repartimiento inadecuado de las concentraciones de los calibradores a lo largo del intervalo de medida o la selección de una función matemática que no es la que mejor se ajusta a la relación que existe entre los valores de los calibradores y las señales que originan, o un algoritmo

informático imperfecto. Esta causa de incertidumbre es muy difícil de demostrar —a no ser que sea muy evidente— y a menudo no se tiene en cuenta.

- **Presencia de magnitudes influyentes:** interferencias exógenas (anticoagulantes y otros aditivos, medicamentos y otros xenobioticos), interferencias endógenas (hemoglobina, bilirrubina, lípidos), inespecificidad inmunológica (reacciones cruzadas), contaminaciones. Como se verá en el ejemplo del apartado 8.4, esta causa de incertidumbre puede ser una de las principales que se producen al medir algunas magnitudes bioquímicas.
- **Imprecisión interdiaria del procedimiento de medida.** Como suele existir heteroscedasticidad, se tendría que conocer la relación entre la variancia metrológica interdiaria y los valores del mesurando a lo largo del intervalo de medida, o como mínimo, al principio, en medio y al final; aunque, a efectos de la estimación de la incertidumbre estándar, en algunos casos se puede considerar que el coeficiente de variación metrológico es aproximadamente constante dentro del intervalo de medida.
- **Redondeo de los resultados.** De estas causas de incertidumbre de medida, algunas son muy difíciles de evaluar y otras son negligentes.

4. Estimación de la incertidumbre estándar ⁹

No todas las causas de incertidumbre descritas son aplicables a todos los procedimientos de medida del laboratorio clínico. Por eso, cuando se tiene que estimar la incertidumbre de medida de un resultado primero se tiene que “diseccionar” el proceso de medida y reflexionar con cuidado con tal de decidir cuales de las diversas causas de incertidumbre, de las descritas en el apartado anterior, se tienen que tener en cuenta. Esta selección es el primer paso determinante de la bondad de la estimación de la incertidumbre de medida.

Una vez decididas las causas de incertidumbre aplicables, se tiene que estimar la incertidumbre típica de cada una. Hay dos maneras de estimar la incertidumbre estándar: estimación de tipo A y estimación de tipo B, que se describen en los apartados 4.1 y 4.2, respectivamente.

El concepto de incertidumbre de medida sólo es aplicable a los resultados de medida sin error sistemático o a los resultados de medida corregidos. En ciencias del laboratorio clínico, hay que tener presente que el error sistemático se tiene que estimar respecto al valor asignado al material de referencia al que son trazables los resultados. Si el valor del material de referencia es trazable hasta una unidad SI, la incertidumbre de medida del resultado hace referencia a una estimación del valor verdadero; si no, hace referencia

a un valor convencionalmente verdadero que, en los casos en los que no existen materiales de referencia, puede ser el valor del calibrador del equipo de reactivos. No obstante, cuando la veracidad del procedimiento de medida actual sea la misma que la del procedimiento de medida con el que se van a producir los valores de referencia biológicos de la magnitud en estudio, se puede admitir que, a efectos prácticos, el error sistemático es cero i no hace falta corregir los resultados.

Si no se cumple la premisa del párrafo precedente pero se conoce el error sistemático actual y el del periodo de producción de los valores de referencia biológicos, se tienen que suministrar resultados corregidos o bien tienen que corregir los límites de referencia biológicos. Si no se conoce la veracidad actual del procedimiento de medida o la veracidad correspondiente al periodo de la producción de los valores de referencia, la fiabilidad de los resultados, por lo que se refiere al proceso diagnóstico, es muy baja, especialmente si los resultados rozan los límites de referencia biológicos en uso. En estos casos el esfuerzo que significa la estimación de la incertidumbre estaría muy poco justificada, a no ser que la magnitud en cuestión sólo se utilizase para el seguimiento de las enfermedades.

4.1. Estimación de tipo A

La estimación de tipo A se basa en la estimación de la desviación típica de los resultados obtenidos al medir repetidamente el mesurando. Siempre que sea posible se tiene que aplicar este tipo de estimación. La incertidumbre así estimada se denomina *incertidumbre típica de tipo A*.

El caso más típico en el laboratorio clínico de este tipo es la estimación de la incertidumbre típica debida a la imprecisión interdiaria, que se acostumbra a estimar calculando la desviación estándar, o el coeficiente de variación, de los resultados del control interno de calidad.

4.2. Estimación de tipo B

La estimación de tipo B se basa en la información dada por los fabricantes de los instrumentos de medida o en datos bibliográficos y en ciertas Asunciones estadísticas, como el tipo de distribución de frecuencias más apropiado en cada caso. La incertidumbre así estimada se denomina *incertidumbre típica de tipo B*.

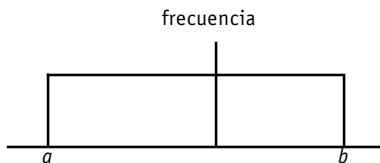
La estimación de tipo B se aplica cuando no se pueden hacer medidas repetidas del mesurando que permitan estimar la desviación típica experimental, como la medida de un volumen de líquido con

una pipeta graduada o con una probeta o la medida de una masa con una balanza.

En estos casos para poder calcular la desviación típica correspondiente a la estimación de la incertidumbre típica de tipo B se tiene que decidir cual es la distribución de frecuencias que siguen los resultados si se pudiesen hacer medidas repetidas del mesurando. Las distribuciones de frecuencias más habituales mediante este tipo de estimaciones son la distribución rectangular o uniforme, la triangular isósceles y la triangular rectángulo.^{10, 11}

4.2.1. Distribución rectangular o uniforme

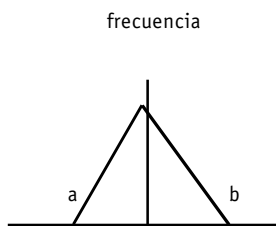
La distribución rectangular o uniforme se caracteriza porque cualquier valor tiene las mismas probabilidades de darse y la desviación típica es igual a la amplitud de la distribución dividida por $\sqrt{12}$:



En los ejemplos de los apartados 8.1 y 8.6 se utilizan distribuciones de este tipo.

4.2.2 Distribución triangular isósceles

La distribución triangular isósceles se caracteriza porque los valores centrales de un intervalo se dan con más frecuencia que los extremos y la desviación típica es igual a la amplitud de la distribución dividida por $\sqrt{24}$:

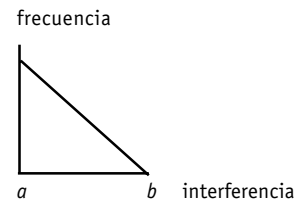


En el ejemplo del apartado 8.1 se utiliza una distribución de este tipo.

4.2.3 Distribución triangular rectángulo

La distribución triangular rectángulo se caracteriza porque en un extremo de la distribución se da la frecuencia mínima y en el otro

extremo la máxima y la desviación típica es igual a la amplitud de la distribución dividida por $\sqrt{18}$:



En el ejemplo del apartado 8.4 se utiliza una distribución de este tipo.

5. Estimación de la incertidumbre típica combinada

Las medidas realizadas en el laboratorio clínico tienen, como se ha detallado en el apartado 3, diversas causas de incertidumbre. Por lo tanto, la incertidumbre de medida que afecta al resultado del mesurando de una magnitud biológica es una incertidumbre típica combinada, que es el resultado de la suma de la acción simultánea de diversas causas de incertidumbre.

Para estimar la incertidumbre típica combinada de un resultado se tiene que tener en cuenta que las incertidumbres típica correspondientes a las diversas causas de incertidumbre no son aditivas, pero sí que lo son sus cuadrados y también al igual los cuadrados, las incertidumbres típica relativas.

Durante todo el proceso de la estimación, en todos los cálculos se tiene que mantener un número de decimales superior al utilizado habitualmente en el laboratorio para cada magnitud biológica.

6. Estimación de la incertidumbre expandida

La incertidumbre expandida se estima multiplicando la incertidumbre típica combinada por un *factor de cobertura*, k , escogido según el nivel de confianza $(1-\alpha)$ deseado. Si $1-\alpha \approx 0,95$, entonces $k = 2$; si $1-\alpha \approx 0,99$, entonces $k = 2,6$. La incertidumbre expandida es la que se tiene que hacer constar junto con el resultado de la medida x_i :

- Pla—Albúmina; c.masa(CRM 470) = $(x_i \pm U_i)$ g/L
- Pla—Colesterol; c.sust.(SRM 909b) = $(x_i \pm U_i)$ mmol/L
- Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat.(BCR 319; SEQC 1990) = $(x_i \pm U_i)$ μ kat/L

7. Expresión de la incertidumbre de medida

La norma ISO 15189¹² considera que los laboratorios clínicos tienen que poder suministrar información sobre la incertidumbre de medida de sus resultados; se tiene que disponer de esta información para

suministrarla cuando se pida. Si se da junto a cada resultado —en realidad, desde el punto de vista metrológico, un resultado de medida no está completo si no va acompañado de la incertidumbre correspondiente— se recomienda^{4,5} que la forma de expresar la incertidumbre sea la que se ha descrito en el apartado anterior:

Pla—Alanina-aminotransferasa; c.cat. = $(1,15 \pm 0,23) \mu\text{kat/L}$

donde $1,15 \mu\text{kat/L}$ es el resultado dado por el analizador y $0,23 \mu\text{kat/L}$ es la incertidumbre expandida con un nivel de confianza de 0,95.

8. Ejemplos de estimación de la incertidumbre de medida

8.1 Medida del caudal de volumen de la excreción de orina

Para recoger la orina excretada durante 24 h de un paciente ambulatorio el proceso comienza el día anterior al que se tiene que llevar la orina al laboratorio. El paciente orina a primera hora de la mañana (al levantarse) como tiene por costumbre y *no recoge* la orina. A partir de este momento y durante las siguientes 24 h, el paciente recoge toda la orina de *todas las micciones* en un recipiente apropiado. Toda la orina excretada durante las 24 h se lleva al laboratorio para medir el volumen.

En el laboratorio la orina se transvasa a una probeta graduada de 2000 mL. Cada división de esta probeta corresponde a 50 mL y lleva una inscripción donde el fabricante declara que se ha calibrado a 20 °C y que su volumen nominal es $2000 \text{ mL} \pm 6 \text{ mL}$. El resultado de la medida es:

Pac—Excreción de orina; caudal vol.(24 h) = 1450 mL/d

Partiendo de la hipótesis de que no se haya perdido nada de orina en ninguna de las micciones y que el período de 24 h ha sido determinado por el despertador, revisamos cuales son los componentes de la incertidumbre de esta medida:

Calibración de la probeta.— El fabricante declara que el volumen máximo que mide la probeta es $2000 \text{ mL} \pm 6 \text{ mL}$ a 20 °C, sin especificar el nivel de confianza. Teniendo en cuenta que en este tipo de instrumentos volumétricos es más probable que el valor verdadero esté más cerca del valor nominal que de los extremos, para calcular la incertidumbre típica (de tipo B) asumiremos que las lecturas siguen una distribución triangular isósceles de amplitud igual a $2 \times 6 \text{ mL}$, por lo que:

$$u = 2 \times 6 \text{ mL} / \sqrt{24} = 2,4 \text{ mL}$$

- Temperatura de la lectura.— Cuando la temperatura a la que tiene que hacer la medida es diferente a la de la calibración de la probeta, se tiene que considerar si la diferencia de temperatura puede conducir a una incertidumbre debida a la expansión o contracción del volumen que merezca la pena tener en cuenta. La temperatura a la que se encuentra la orina es la del laboratorio, la cual oscila dentro de un intervalo de $22 \text{ °C} \pm 4 \text{ °C}$. Teniendo en cuenta que el volumen de orina medido es 1450 mL y aceptando que el coeficiente de expansión del volumen de la orina sea igual que el del agua, es decir, $2,1 \cdot 10^{-4} / \text{°C}$, la diferencia entre la temperatura de calibración de la probeta (20 °C) y la temperatura media del laboratorio (22 °C), podemos considerar una variación del volumen de:

$$(1450 \text{ mL} \cdot (22 \text{ °C} - 20 \text{ °C}) \cdot 2,1 \cdot 10^{-4} / \text{°C}) = \pm 0,6 \text{ mL}$$

Asumiendo que la variación de la temperatura sigue una distribución rectangular de amplitud igual a $2 \times 0,6 \text{ mL}$, la incertidumbre típica (de tipo B) es:

$$u = 2 \times 0,6 \text{ mL} / \sqrt{12} = 0,3 \text{ mL}$$

- Imprecisión interdiaria de la volumetría.— cuando se utiliza una probeta en la que cada división corresponde a 50 mL, las lecturas suelen redondearse a 50 mL, es decir, que las lecturas irán de 50 mL en 50 mL y que cada lectura x se puede considerar que en realidad es $x \text{ mL} \pm 25 \text{ mL}$. En estos casos, para calcular la incertidumbre típica (de tipo B) asumiremos una distribución rectangular de amplitud igual a $2 \times 25 \text{ mL}$, para la cual:

$$u = 2 \times 25 \text{ mL} / \sqrt{12} = 14,4 \text{ mL}$$

Una vez calculadas las incertidumbres típica de cada uno de los componentes de la incertidumbre ya se puede calcular la incertidumbre típica combinada de la medida del volumen de orina:

$$u_c = [(2,4 \text{ mL})^2 + (0,3 \text{ mL})^2 + (14,4 \text{ mL})^2]^{0,5} = 14,6 \text{ mL}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza de 0,95, multiplicando la incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 14,6 \text{ mL} \cdot 2 = 29,2 \text{ mL}$$

Así pues, el resultado definitivo, después de redondear el valor de la incertidumbre expandida en el mismo dígito significativo que el resultado de la lectura de la probeta, será:

Pac—Excreción de orina; caudal vol.(24 h) = $(1450 \pm 29) \text{ mL/d}$

Cabe destacar que en este caso el único componente de la incertidumbre que realmente es transcendental es la incertidumbre típica correspondiente a la imprecisión interdiaria de esta volumetría.

8.2 Medida de la concentración de masa de albúmina en la orina

La concentración de masa de albúmina en la orina se mide por un procedimiento inmunoturbidimétrico, con una suspensión de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos contra la albúmina humana como reactivo, y lecturas de absorbancia a 540 nm en dos momentos definidos; se cumple la ley de Lambert-Beer-Bouguer. La calibración se realiza con un calibrador de albúmina trazable al material de referencia SRM 927 del Instituto Nacional de Patrones y Tecnología de los Estados Unidos. El resultado de la medida es:

$$\text{Uri—Albúmina; c.masa(SRM 927)} = 7,0 \text{ mg/L}$$

Partiendo del supuesto de que la variabilidad premetrológica fuese negligible y aceptando que no actúan como causas de incertidumbre, ni la definición incompleta del componente en estudio, ni la falta de commutabilidad del calibrador, ni las magnitudes influyentes, ni el redondeo de los resultados. Los componentes de la incertidumbre de esta medida serán los siguientes:

- Incertidumbre de medida del valor del calibrador.— El valor asignado del calibrador es 69,3 mg/L y el fabricante declara que la incertidumbre expandida de este valor es 1,5 mg/L (nivel de confianza del 95 %). Como el factor de cobertura correspondiente al nivel de confianza del 95 % es 2, la incertidumbre típica relativa del valor asignado al calibrador es 1,08 %, que aplicada al resultado obtenido (7,0 mg/L) corresponde a una incertidumbre típica de 0,08 mg/L.
- Imprecisión interdiaria.— El procedimiento de medida tiene un comportamiento heteroscedástico con un coeficiente de variación metrológico aproximadamente constante a lo largo del intervalo de medida igual a 3,0 %. Este coeficiente de variación corresponde a la incertidumbre típica relativa debida a la imprecisión interdiaria, que aplicada al resultado obtenido (7,0 mg/L) es igual a 0,21 mg/L.

Una vez calculadas las incertidumbres típica de cada uno de los componentes de la incertidumbre ya se puede calcular la incertidumbre típica combinada:

$$u_c = [(0,08 \text{ mg/L})^2 + (0,21 \text{ mg/L})^2]^{0,5} = 0,22 \text{ mL}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza de 0,95, por lo que multiplicaremos la incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 0,22 \text{ mL} \cdot 2 = 0,44 \text{ mL}$$

Así pues, el resultado definitivo, después de redondear el valor de la incertidumbre expandida al mismo dígito significativo con

que habitualmente se dan los resultados de medida de la magnitud considerada, será:

$$\text{Uri—Albúmina; c.masa(SRM 927)} = (7,0 \pm 0,4) \text{ mg/L}$$

8.3 Medida de la presión parcial de dioxígeno en el gas de la sangre arterial

La medida de la presión parcial de dioxígeno en el gas de la sangre arterial, con heparina-litio como anticoagulante, se realiza con un analizador de gases apropiado que se calibra automáticamente cada 4 h con un calibrador sin trazabilidad declarada. El resultado obtenido es:

$$\text{Gas(aSan)—Oxígeno(O}_2\text{); pr.parc.} = 12,7 \text{ kPa}$$

Asumiendo que la función de calibración es la adecuada, que no hay ninguna magnitud influyente, que el redondeo de los resultados es el apropiado y que, gracias a una estricta normalización, la variabilidad premetrológica es negligible. Así pues, los componentes de la incertidumbre de esta medida son los siguientes:

- Incertidumbre de medida del valor del calibrador.— El fabricante del calibrador no da ninguna información sobre la incertidumbre del valor asignado. Por analogía con otros calibradores asumiremos una incertidumbre típica relativa del 1 %, que aplicada al resultado obtenido (12,7 kPa) corresponde a una incertidumbre típica de 0,13 kPa.
- Imprecisión interdiaria.— este procedimiento de medida tiene un comportamiento heteroscedástico con un coeficiente de variación metrológico, aproximadamente constante dentro del intervalo de los valores fisiológicos, igual a 2,6 %. Este coeficiente de variación corresponde a la incertidumbre típica relativa debida a la imprecisión interdiaria, que aplicada al resultado obtenido (12,7 kPa) es igual a 0,33 kPa.

Una vez calculadas las incertidumbres típica de cada uno de los componentes de la incertidumbre ya se puede calcular la incertidumbre típica combinada:

$$u_c = [(0,13 \text{ kPa})^2 + (0,33 \text{ kPa})^2]^{0,5} = 0,36 \text{ kPa}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza de 0,95, por lo que multiplicaremos la incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 0,36 \text{ kPa} \cdot 2 = 0,72 \text{ kPa}$$

Así pues, el resultado definitivo, después de redondear el valor de la incertidumbre expandida en el mismo dígito significativo

con que habitualmente se dan los resultados de medida de la magnitud considerada, será:

$$\text{Gas(aSan)—Oxígeno(O}_2\text{); pr.parc.} = (12,7 \pm 0,7) \text{ kPa}$$

8.4 Medida de la concentración de urato en el plasma

En este ejemplo la concentración de sustancia de urato [conjunto del ácido úrico y el ion urato] en el plasma se mide por un procedimiento basado en el método espectrométrico de la uricasa/ peroxidasa; se cumple la ley de Lambert-Beer-Bouguer. La calibración se realiza diariamente con un calibrador con trazabilidad al material de referencia SRM 909b del Instituto Nacional de Patrones y Tecnología de los Estados Unidos. El resultado de la medida es:

$$\text{Pla—Urato; c.sust.(SRM 909b)} = 275 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

Aceptamos que no actúan como causas de incertidumbre ni la definición incompleta del componente en estudio, ni la falta de commutabilidad del calibrador, ni magnitudes influyentes exógenas, ni el redondeo de los resultados. Así pues, los componentes de la incertidumbre de esta medida son los siguientes:

- Variabilidad premetrológica.— Los conjuntos de las actividades realizadas desde la extracción de la sangre hasta que la muestra del plasma está lista para la medición provocan un coeficiente de variación premetrológico igual al 0,8 %. Este coeficiente de variación corresponde a la incertidumbre típica relativa debida a la variabilidad premetrológica, que aplicada al resultado obtenido (275 $\mu\text{mol/L}$) es igual a 2,2 mmol/L .
- Incertidumbre de medida del valor del calibrador.— El valor asignado del calibrador es de 301 $\mu\text{mol/L}$ y la incertidumbre expandida (nivel de confianza del 95 %) declarada por el fabricante es 6,0 $\mu\text{mol/L}$. Por lo tanto, la incertidumbre típica relativa del valor asignado al calibrador es 1,1 %, que aplicada al resultado obtenido (275 $\mu\text{mol/L}$) corresponde a una incertidumbre típica de 3,0 $\mu\text{mol/L}$.

Magnitudes influyentes endógenas.— Según el fabricante del equipo de reactivos el criterio para aceptar que una de las concentraciones de bilirrubina, hemoglobina o triglicéridos en el plasma produzcan una interferencia que sea significativa, es que la posible magnitud influyente endógena no altere el valor del mesurando en ± 10 %. Aunque el criterio para decidir la significación de la interferencia se presente como un intervalo simétrico (± 10 %), los cambios del valor verdadero del mesurando que pueden producir una magnitud influyente concreta estarán dentro del intervalo [0 %; 10 %] o dentro del intervalo [-10 %; 0 %]. Como es muy probable que no actúe ninguna magnitud influyente

endógena, el efecto de una posible magnitud influyente es más probable que esté más cerca del 0 % que del 10 % o del -10 %. En estos casos, los errores sistemáticos que pueden producir una magnitud influyente siguen una distribución triangular rectángulo por lo que la estimación de la incertidumbre típica relativa (de tipo B) es:

$$u = [(b - a)^2 / 18]^{0.5}$$

donde a y b son, respectivamente, los límites inferior y superior del intervalo; aplicándolo a los datos del ejemplo:

$$u = [(10 - 0)^2 / 18]^{0.5} = 2,4 \%$$

que aplicado al resultado de medida obtenido (275 $\mu\text{mol/L}$), corresponde a 6,6 $\mu\text{mol/L}$; y como esto es aplicable a tres magnitudes influyentes, la incertidumbre típica combinada debida a las magnitudes influyentes es:

$$u_c = [3 \cdot (6,6 \mu\text{mol/L})^2]^{0.5} = 11,4 \mu\text{mol/L}$$

- Imprecisión interdiaria.— este procedimiento de medida tiene un comportamiento heteroscedástico con un coeficiente de variación metrológico, aproximadamente constante a lo largo del intervalo de medida, igual al 1,1 %. Esta imprecisión interdiaria-interserial aplicada al resultado obtenido (275 $\mu\text{mol/L}$) y expresada como desviación estándar, o como incertidumbre estándar, corresponde a 3,0 $\mu\text{mol/L}$.

Una vez calculadas las incertidumbres típica de cada uno de los componentes de la incertidumbre ya se puede calcular la incertidumbre típica combinada:

$$u_c = [(2,2 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2 + (11,4 \mu\text{mol/L})^2 + (3,0 \mu\text{mol/L})^2]^{0.5} = 12,4 \mu\text{mol/L}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza del 0,95, por lo que multiplicaremos la incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 12,4 \text{ mmol/L} \cdot 2 = 24,8 \mu\text{mol/L}$$

Así pues, el resultado definitivo, después del redondeo del valor de la incertidumbre expandida al mismo dígito significativo con que habitualmente se dan los resultados de medida de la magnitud considerada, será:

$$\text{Pla—Urato; c.sust.(SRM 909b)} = (275 \pm 25) \mu\text{mol/L}$$

En este ejemplo se pone de manifiesto que las magnitudes influyentes endógenas pueden ser la principal causa de la incertidumbre de un resultado.

8.5 Medida de la concentración del número de leucocitos en la sangre

La medida de la concentración del número de leucocitos en la sangre, con K₃-EDTA como anticoagulante, se realiza con un analizador hematológico apropiado que se calibra con un calibrador que contiene leucocitos de mamífero (no humano) de trazabilidad no declarada. El resultado obtenido es:

$$\text{San—Leucocitos; c.nom.} = 5,7 \cdot 10^9/\text{L}$$

Asumimos que el analizador puede diferenciar perfectamente los leucocitos de las otras células de la sangre, que la función de calibración es la adecuada, que no hay ninguna magnitud influyente y que la variabilidad premetrológica es negligible. Así pues, los componentes de la incertidumbre de esta medida son los siguientes:

- Incertidumbre de medida del valor del calibrador.— El valor asignado del calibrador es $10,2 \cdot 10^9/\text{L}$, y el fabricante declara que los “límites” de este valor son $\pm 0,2 \cdot 10^9/\text{L}$. Asumiendo que $\pm 0,2 \cdot 10^9/\text{L}$ sea la incertidumbre expandida, con un nivel de confianza del 95 %, la incertidumbre típica relativa del valor asignado al calibrador es 1 %, que aplicada al resultado obtenido ($5,7 \cdot 10^9/\text{L}$) corresponde a una incertidumbre típica igual a $0,006 \cdot 10^9/\text{L}$.
- Imprecisión interdiaria.— este procedimiento de medida tiene un comportamiento heteroscedástico con coeficiente de variación metrológico, aproximadamente constata a lo largo del intervalo de medida, igual a 2,0 %. Esta imprecisión interdiaria aplicada al resultado obtenido ($5,7 \cdot 10^9/\text{L}$) y expresado como desviación estándar, o como incertidumbre estándar, corresponde a $0,114 \cdot 10^9/\text{L}$.
- Redondeo de los resultados.— El error producido por el redondeo se considera que sigue una distribución rectangular. Cuando el redondeo se hace a una potencia de 10 determinada, como es el caso de este ejemplo, de acuerdo con la norma DIN 1319-3:1996 tenemos que:

$$u = [(10^9)^2/12]^{0,5} = 0,288 \cdot 10^9$$

que aplicado a nuestro ejemplo:

$$u = 0,288 \cdot 10^9/\text{L}$$

Una vez calculadas las incertidumbres típica de cada uno de los componentes de la incertidumbre ya se puede calcular la incertidumbre típica combinada:

$$u_c = [(0,006 \cdot 10^9/\text{L})^2 + (0,114 \cdot 10^9/\text{L})^2 + (0,288 \cdot 10^9/\text{L})^2]^{0,5} = 0,310 \cdot 10^9/\text{L}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza del 0,95, por lo que multiplicaremos la

incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 0,310 \cdot 10^9/\text{L} \cdot 2 = 0,620 \cdot 10^9/\text{L}$$

Así pues, el resultado definitivo, después del redondeo del valor de la incertidumbre expandida al mismo dígito significativo con que habitualmente se dan los resultados de medida de la magnitud considerada, será:

$$\text{San—Leucocitos; c.nom.} = (5,7 \pm 0,6) \cdot 10^9/\text{L}$$

8.6 Medida de la masa de una muestra de tejido ovárico

La medida de la masa de la muestra de tejido ovárico es necesaria para medir el contenido de un componente en este tejido, como por ejemplo un receptor de estrógenos. La medida de la masa se realiza por gravimetría: en una balanza analítica primero se pesa un pesafiltros vacío, después se pesa el mismo pesafiltros con la muestra y se calcula la diferencia entre las dos pesadas. El resultado de la medida es:

$$\text{Ova—Tejido(biopsia); masa} = 257,2 \text{ mg}$$

Los componentes de la incertidumbre de esta medida son los siguientes:

- Imprecisión interdiaria de las pesadas.— Como la imprecisión es la misma para las dos pesadas, una contrarresta a la otra y no hace falta tenerlas en cuenta.
- Calibración de la balanza.— Una balanza tiene dos fuentes de incertidumbre ligadas a su función de calibración, la sensibilidad y la linealidad. Si las pesadas se diferencian poco entre sí la contribución de la sensibilidad a la incertidumbre es negligible. Por lo que se refiere a la linealidad, el certificado de calibración de la balanza indica que el error máximo de pesada es $\pm 0,15$ mg. Para convertir la contribución de la linealidad de la balanza en una incertidumbre típica (de tipo B) asumiremos una distribución rectangular, por lo que:

$$u = 0,15 \text{ mg} / \sqrt{3} = 0,09 \text{ mg}$$

Como la masa se ha obtenido por la diferencia entre dos pesadas, la contribución de la linealidad se tiene que contar por duplicado, por lo que la incertidumbre típica combinada es:

$$u_c = [2 \cdot (0,09 \text{ mg})^2]^{0,5} = 0,13 \text{ mg}$$

Finalmente, calcularemos la incertidumbre expandida con un nivel de confianza de 0,95, por lo que multiplicaremos la

incertidumbre típica combinada por un coeficiente de cobertura igual a 2:

$$U = u_c \cdot k = 0,13 \text{ mg} \cdot 2 = 0,26 \text{ mg}$$

Así pues, el resultado definitivo, después del redondeo del valor de la incertidumbre expandida al mismo dígito significativo que el resultado de la lectura de la balanza, será:

$$\text{Ova—Tejido(biopsia); masa} = (257,2 \pm 0,3) \text{ mg}$$

8.7 Magnitudes biológicas calculadas

Los valores de algunas magnitudes biológicas de interés en la ciencia del laboratorio clínico no se obtienen mediante una medida si no que son el resultado de operaciones matemáticas. En estos casos, la incertidumbre de medida es la incertidumbre típica combinada que resulta de mezclar las incertidumbres típica combinadas de cada uno de los resultados de medida que intervienen en el cálculo del valor de la magnitud biológica calculada.

Para estimar la incertidumbre típica combinada del valor de una magnitud calculada (M) a partir de diversas magnitudes medidas (X , Y , Z) es necesario tener en cuenta la ley de propagación de la incertidumbre de medida. Esta realizando una aproximación simplificada, se aplica diferenciando el tipo de ecuación:

- Si la ecuación es del tipo $M = X+Y-Z$ las incertidumbres se propagan según una ecuación del tipo:

$$u_c = (u_x^2 + u_y^2 + u_z^2)^{0,5}$$

Un ejemplo de este tipo es el cálculo de la concentración de sustancia correspondiente a la diferencia iónica del plasma:

$$\text{Pla—Diferencia iónica; c.sust.} = \{\text{Pla—Ion sodio; c.sust.}\} + \{\text{Pla—Ion potasio; c.sust.}\} - \{\text{Pla—Cloruro; c.sust.}\}$$

En este caso la incertidumbre típica combinada es la raíz cuadrada de la suma de las tres incertidumbres estándar, correspondientes a cada una de las tres magnitudes medidas, al cuadrado.

- Si la ecuación es del tipo $M = XY/Z$ la incertidumbre se propaga según una ecuación del tipo:

$$u_{c,rel.} = [(u_x/x)^2 + (u_y/y)^2 + (u_z/z)^2]^{0,5}$$

Un ejemplo de este tipo es el cálculo del caudal de volumen correspondiente a la depuración de la creatinina del plasma practicada por los riñones:

$$\text{Ren—Depuración de creatinina; caudal vol.} = \{\text{Uri—Creatinina; c.sust.}\} \times \{\text{Pac—Excreción de orina; caudal vol.}\} / \{\text{Pla—Creatinina; c.sust.}\}$$

En este caso la incertidumbre típica combinada relativa es la raíz cuadrada de la suma de las tres incertidumbres típica relativas, correspondientes a cada una de las tres magnitudes medidas, al cuadrado.

9 Referencias

1. International Bureau of Weights and Measures, International Electrotechnical Commission, International Organization for Standardization, International Organization of Legal Metrology, International Federation of Clinical Chemistry, International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Pure and Applied Physics. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. ISO: Geneva, 1993.
2. International Organization for Standardization, International Electrotechnical Commission, International Organization of Legal Metrology, International Bureau of Weights and Measures. Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva: ISO, 1993.
3. Ellison SRL, Rosslein M, Williams A, dir. Quantifying uncertainty in analytical measurements. 2nd. Ed. London: EURACHEM/CITAC; 2000.
4. European Committee for Standardization. Medical informatics – Expression of the results of measurement in health sciences. ENV 12435. Brusel: CEN, 1996.
5. International Union of Pure and Applied Chemistry, International Federation of Clinical Chemistry. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences [The Silver Book]. Oxford: Blackwell; 1995: 29.
6. Fuentes-Arderiu X. Uncertainty of measurement in clinical laboratory sciences. Clin Chem 2000;46: 1437-8.
7. Fuentes-Arderiu X. Influence quantities and uncertainty of measurement. Clin Chem 2001: 47; 1327-8.
8. Fuentes-Arderiu X, Acebes-Frieyro, Gavaso-Navarro L, Castiñeiras-Lacambra MJ. Pre-metrological (pre-analytical) variation of some biochemical quantities. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 987-9.
9. Perruchet C, Priel M. Estimación de la incertidumbre. Medidas y ensayos. Madrid: AENOR: 2001.
10. McLaughlin MP. A compendium of common probability distributions. Version 2.3 <http://www.geocities.com/~mikemclaughlin/math_stat/Dists/Compendium.html>
11. STATLETS™ User Manual-Glossary. Princeton, NJ: NWP Associates; 1997. <<http://www.statlets.com/usermanual/glossary.htm>>
12. Organización Internacional de Normalización. Laboratorios clínicos — Requisitos particulares sobre la calidad y la competencia. ISO 15189. (Pendiente de publicación).