

Incertidumbre de Medida en Medicina de Laboratorio

Klever Sáenz Flor MD.PATH

Director Médico Synlab-Ecuador

Director Posgrado Patología Clínica UCE

SYNLAB 





Incertidumbre de medida en laboratorios de análisis médicos^{+,++}

Measurement uncertainty in medical analysis laboratories

Carboni Huerta Roberto,* Sáenz Flor Klever[†]

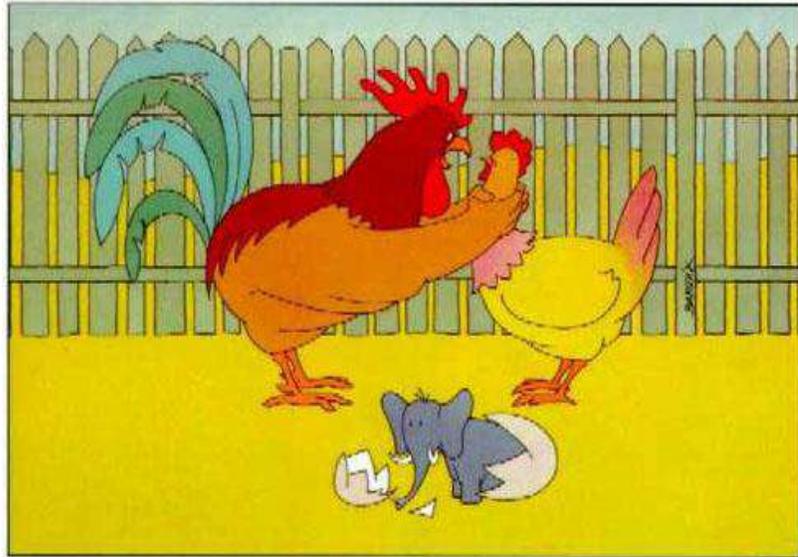
Rev Mex Patol Clin Med Lab 2019; 66 (2): 68-73

www.medigraphic.com/patologiaclinica

Entorno de Aplicación



PUNTOS A CONSIDERAR



5.5.1.4 Incertidumbre de medida de los valores de la magnitud medidos

El laboratorio debe determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica utilizada para obtener los valores cuantitativos medidos en las muestras de los pacientes. El laboratorio debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición y revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de medida.

DEFINICIONES A CONSIDERAR



2.26 (3.9)

incertidumbre de medida, f
incertidumbre, f

parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza

El objetivo de las mediciones en el enfoque “de la incertidumbre” no es determinar el mejor valor verdadero posible. Se supone más bien que la información obtenida de la medición permite únicamente atribuir al mensurando un intervalo de valores razonables, suponiendo que la medición se ha efectuado correctamente. Puede reducirse la extensión del intervalo incorporando información relevante adicional. Sin embargo, ni la medición más refinada permite reducir el intervalo a un único valor, a causa de la cantidad finita de detalles que intervienen en la definición del mensurando. La incertidumbre de la

Entonces Incertidumbre o error?₁

2.16 (3.10)

error de medida, m

error, m

diferencia entre un **valor medido de una magnitud** y un **valor de referencia**

2.17 (3.14)

error sistemático de medida, m

error sistemático, m

componente del **error de medida** que, en **mediciones** repetidas, permanece constante o varía de manera predecible

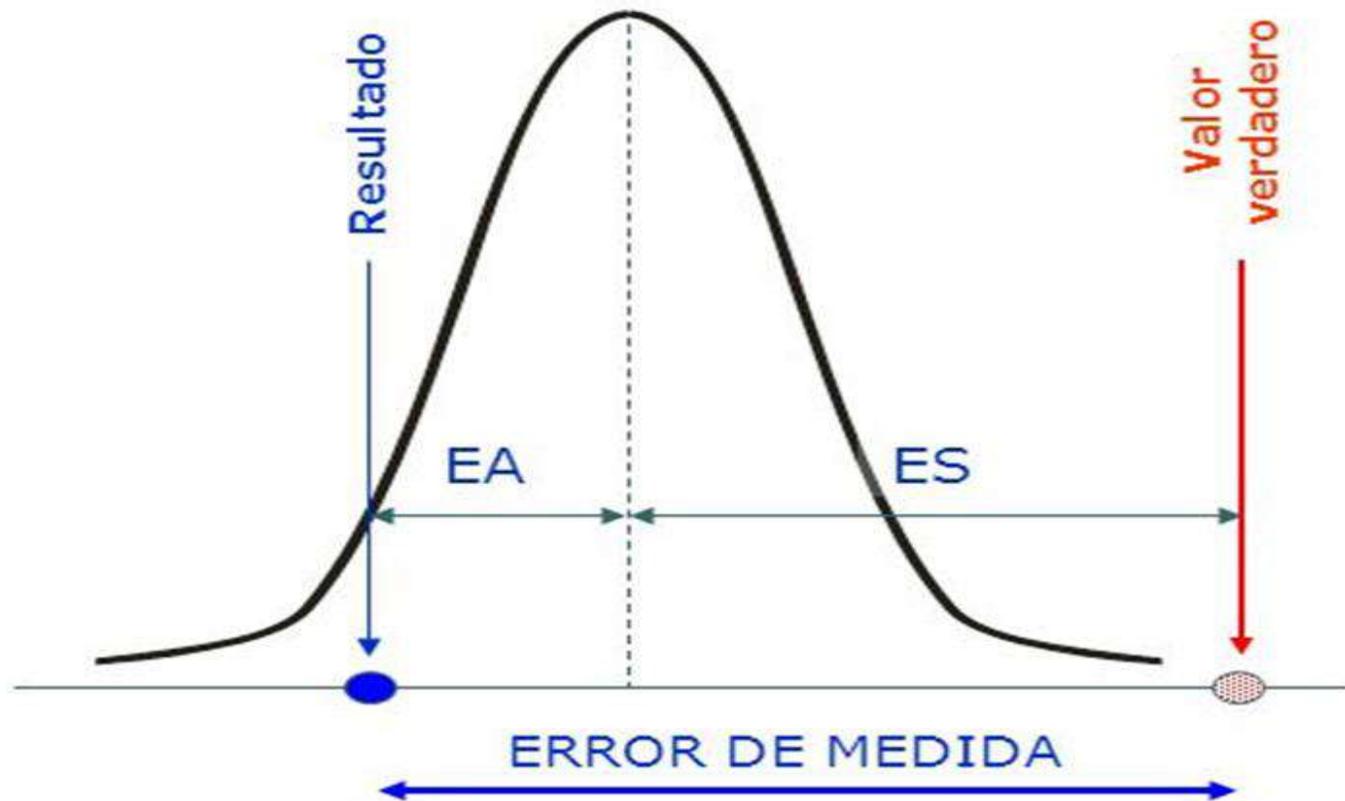
2.19 (3.13)

error aleatorio de medida, m

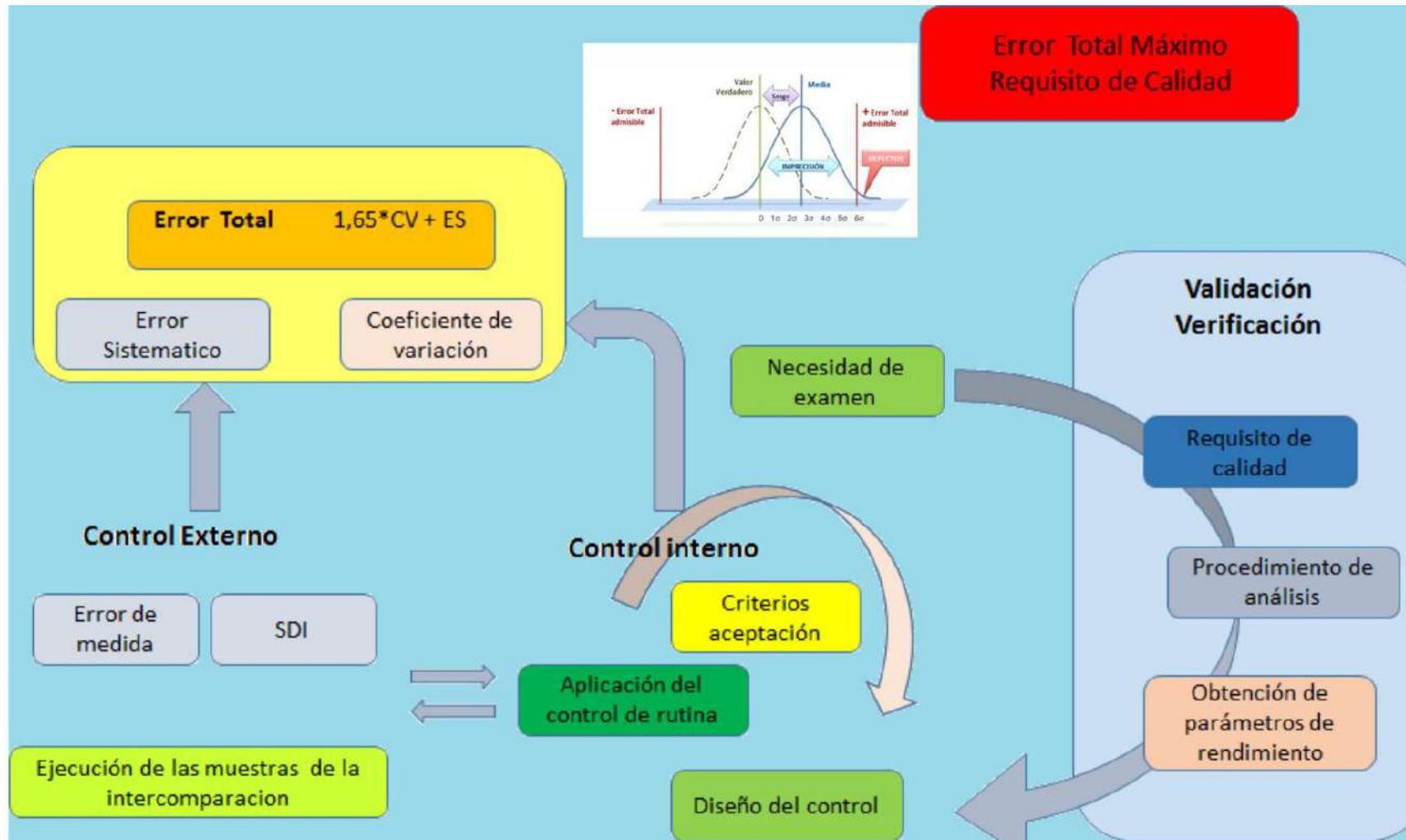
error aleatorio, m

componente del **error de medida** que, en **mediciones** repetidas, varía de manera impredecible

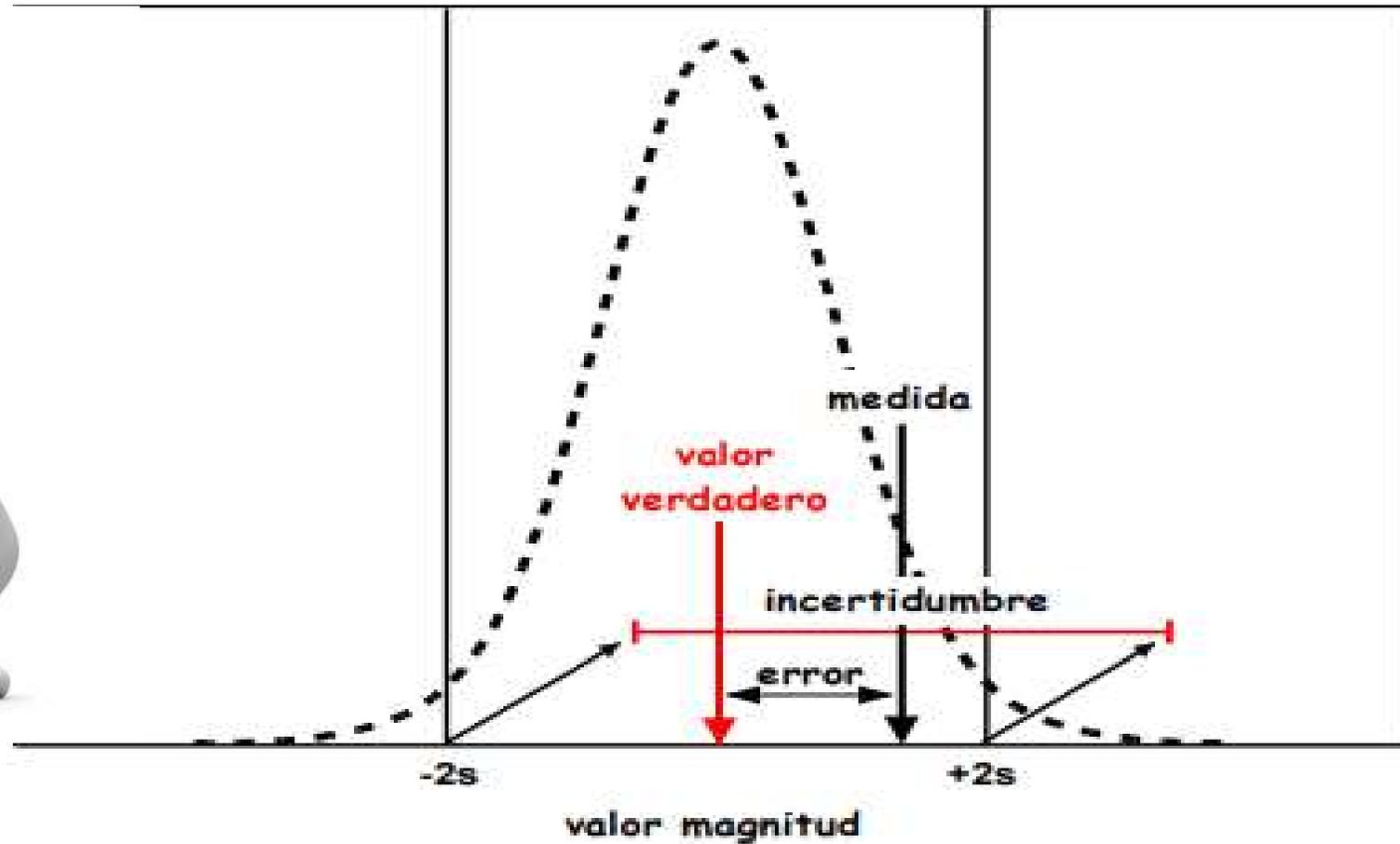
Entonces Incertidumbre o error? ₂



Entonces Incertidumbre o error? ₂



Entonces Incertidumbre o error?₃



Entonces Incertidumbre o error?_4

James O. Westgard

Clin Chem Lab Med 2010;48(1):31-40 © 2010 by Walter de Gruyter • Berlin • New York. DOI 10.1515/CCLM.2010.024

Opinion Paper

Managing quality vs. measuring uncertainty in the medical laboratory



DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2016; 54(2): 195-196

Editorial

Mauro Panteghini and Sverre Sandberg

Total error vs. measurement uncertainty: the match continues

Entonces Incertidumbre o error? ₅

Error

- Planificación de la Calidad
- Aleatorio (CV%)
- Sistemático (Bias%)
- Desempeño Analítico

Incertidumbre

Asume Bias% a corregir



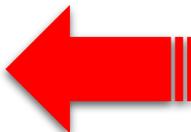
Modelos de cálculo de incertidumbre₁

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

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


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)

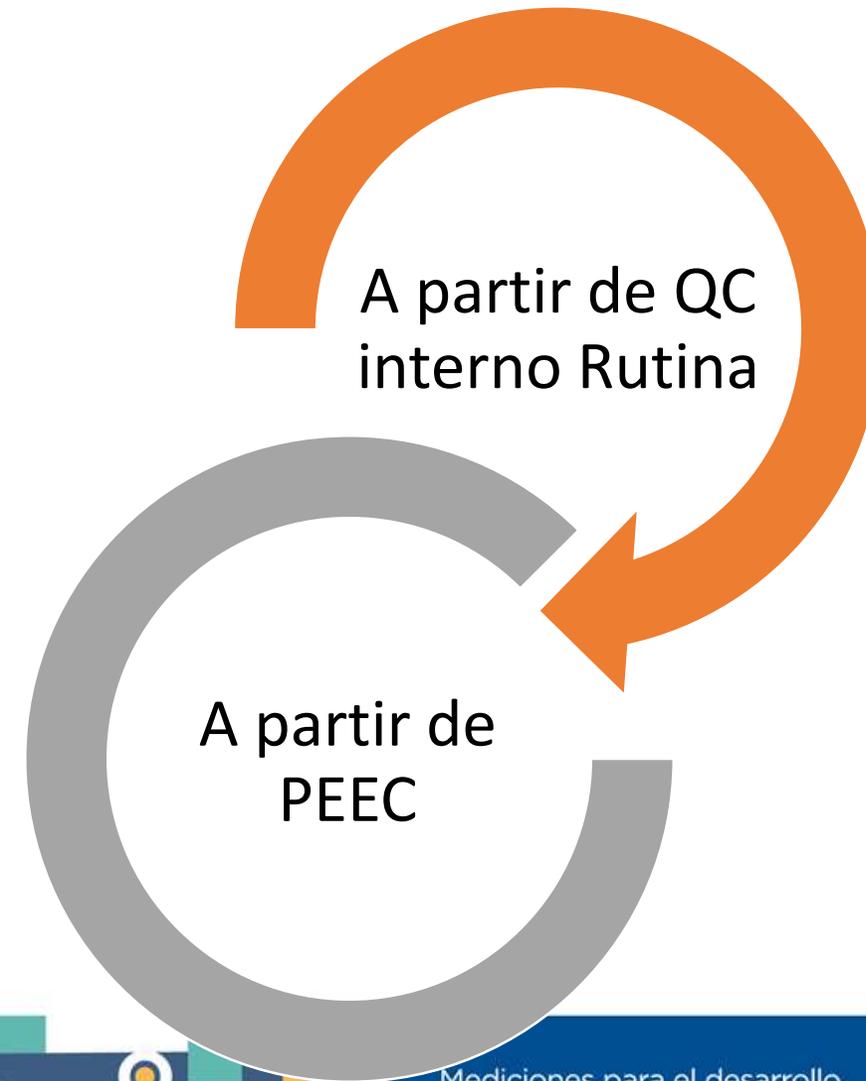
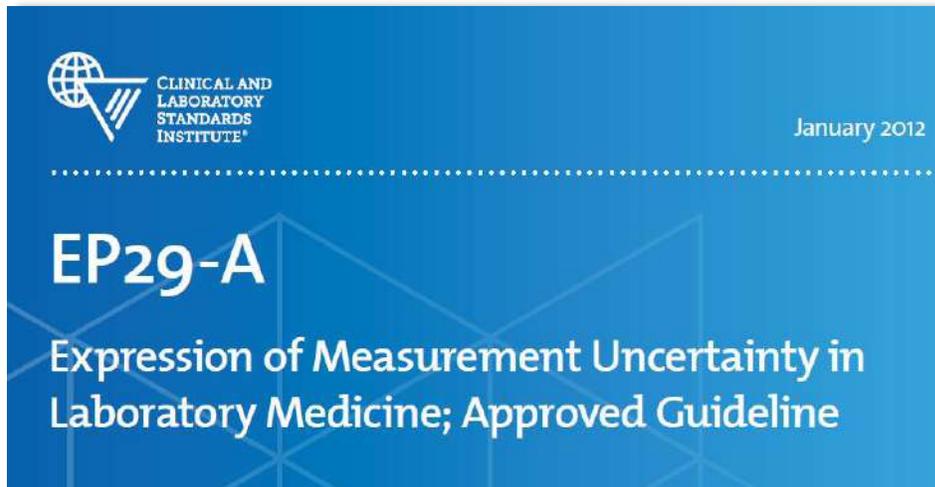
u_{fc} : incertidumbre estándar relativa (%) del factor empleado para corregir un error sistemático¹.

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.

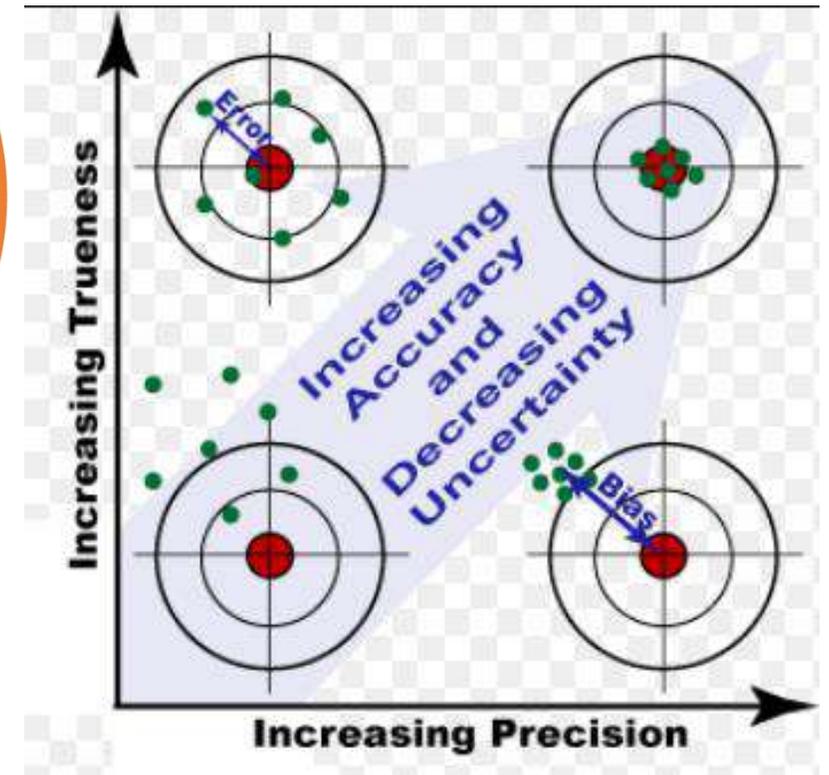
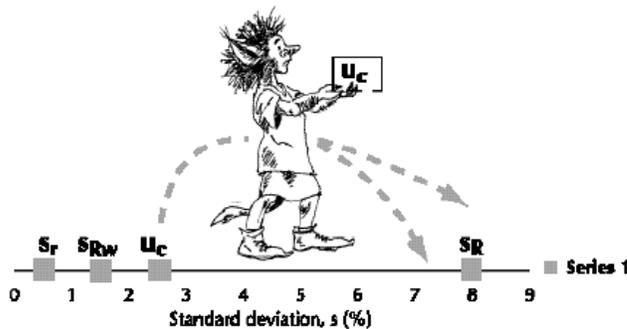
Modelos de cálculo de incertidumbre₂



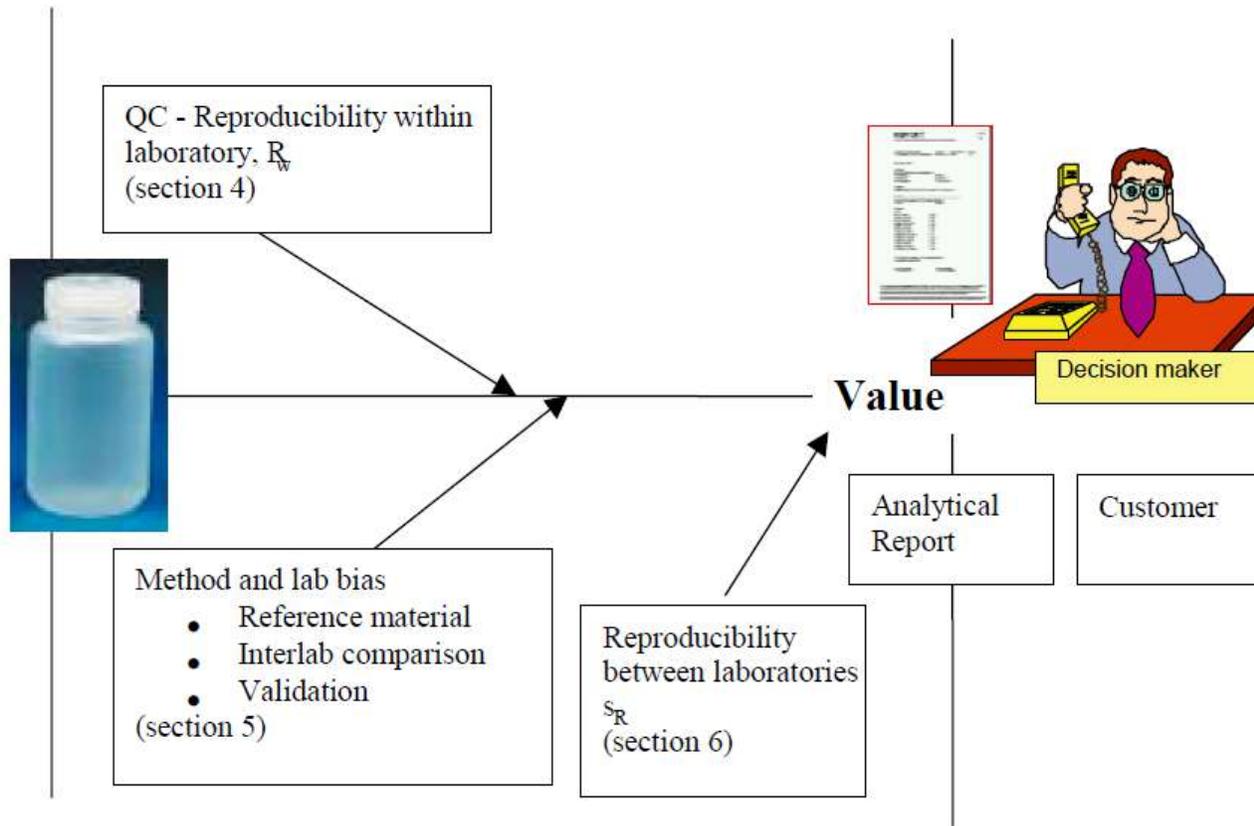
Modelos de cálculo de incertidumbre₃

HANDBOOK FOR CALCULATION OF MEASUREMENT UNCERTAINTY IN ENVIRONMENTAL LABORATORIES

EDITION 2



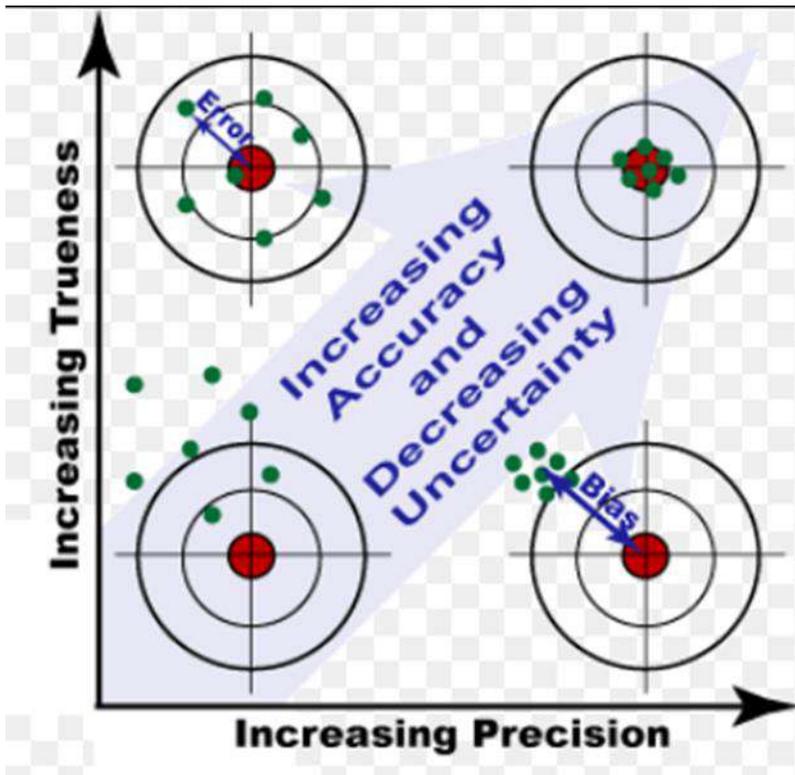
Fuentes de incertidumbre – NORDEST₁



Fuentes de incertidumbre – NORDEST₂

Componente incertidumbre	Fuente	Fórmula
μ_{Cref} (Incertidumbre del valor nominal)	Control externo anual	$\mu_{Cref} = \frac{S_{\text{grupo}}}{\sqrt{\sum n_{\text{participantes}}}}$
RMSbias Raíz cuadrada de la media de la inexactitud del último año	Control externo anual	$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum (bias)^2}{n \text{ de intercomparaciones}}}$
$\mu(bias)$ Incertidumbre del bias	Componente de incertidumbre del bias (desvío)	$\mu(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + \mu_{Cref}^2}$
$\mu(Rw)$ Reproducibilidad intralaboratorio	Reproducibilidad intralaboratorio	$(Rw) = \frac{CV}{2}$

Fuentes de incertidumbre – NORDEST₂



$$\mu_c = \sqrt{\mu(R_W)^2 + (\mu(bias))^2}$$

$$U_{exp} = 2 \times \mu_c$$

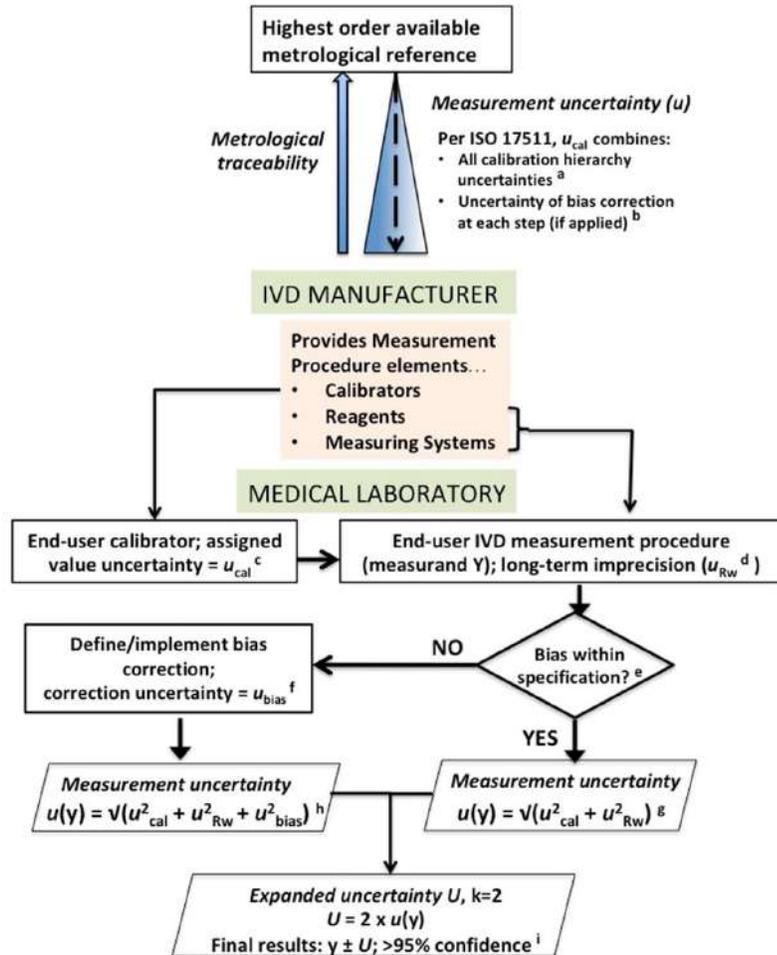
Fuentes de incertidumbre – ISO DTS20914:2018

ISO/DTS20914:2018

ISO/TC212/N613

ISO/TC212/WG2

Secretariat: ANSI



Medical laboratories—Practical guide for the estimation of measurement uncertainty

Laboratoires de biologie médicale—Guide pratique pour l'estimation de l'incertitude de mesure

DTS-stage

¶

Warning-for-WDs-and-CDs

This document is not an ISO International Standard. It is distributed for review and comment. It is subject to change without notice and may not be referred to as an International Standard.

Recipients of this draft are invited to submit, with their comments, notification of any relevant patent rights of which they are aware and to provide supporting documentation.

TECHNICAL
SPECIFICATION

ISO/TS
20914

First edition
2019-07

Medical laboratories — Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty

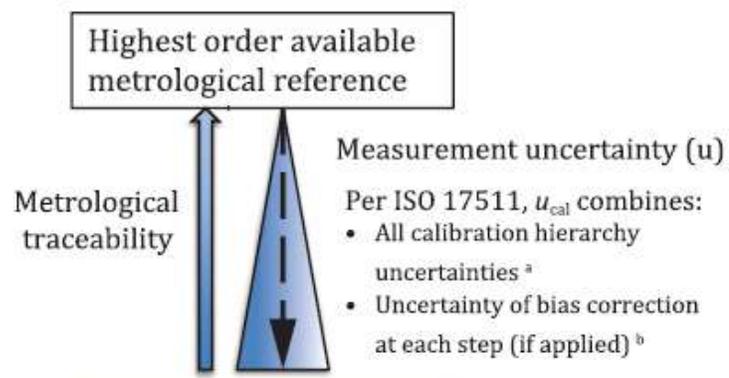
Laboratoires médicaux — Lignes directrices pratiques pour l'estimation de l'incertitude de mesure

Trabajando juntos para mejorar las mediciones del país



Mediciones para el desarrollo
de la salud, el agro y el ambiente

Simposio de Metrología
**METRO
COL 2021**

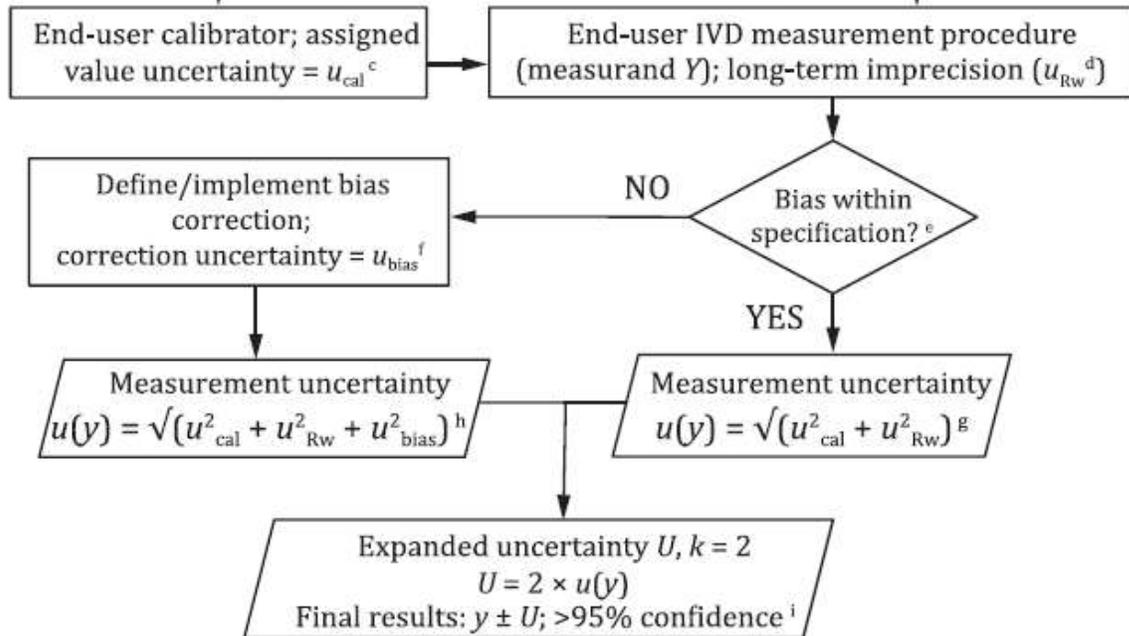


IVD MANUFACTURER

Provides Measurement Procedure elements...

- Calibrators
- Reagents
- Measuring Systems

MEDICAL LABORATORY



Proceso de medición de la incertidumbre de medida en un típico IVD



3.15

maximum allowable measurement uncertainty

target measurement uncertainty

maximum fit for purpose MU for measurement results produced by a given measurement procedure, and specified as an upper limit based on an evaluation of medical requirements

[SOURCE: JCGM 200:2012, 2.34 and 4.26, modified]

Note 1 to entry: JCGM 200:2012, 4.26, defines maximum permissible measurement error. In modern English usage, the difference between the terms 'allowed' and 'permitted' is analogous to the difference between the concepts of tolerance (allowed) and authorization (permitted). Authorization implies a statutory, mandated, or legal requirement. For most measurands in laboratory medicine there are no legal limits of performance, therefore allowable is the preferred adjective in the context of this definition.

Note 2 to entry: The maximum allowable MU is considered to represent fit-for-purpose performance based on use of a measurement result for a medical decision.

USO PREVISTO ₁



- “Uso para el cual un proceso, producto o servicio se pretende **de acuerdo a las especificaciones, instrucciones e información provista por el fabricante** (ISO 14971).

Nota 1: El uso clínico para el cuál el procedimiento de medida fue originalmente diseñado.

Nota 2: El concepto incluye la definición del mensurando y el uso clínico del procedimiento de medida, mismo que puede incluir tamizaje, diagnóstico, pronóstico o monitoreo de pacientes.

- * incluye **población de uso previsto:** población para la que el procedimiento de medida ha sido diseñado

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *A Framework for Using CLSI Documents to Evaluate Clinical Laboratory Measurement Procedures*. 2nd ed. CLSI report EP19 (ISBN 1-56238-905-X). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2015.

USO PREVISTO 2



- **Rendimiento:**

Características de desempeño clínico y analítico establecidas para un procedimiento de medida

- **Desempeño clínico:** Suma de todos los atributos que pueden ser importantes para el uso clínico de los resultados emitidos por un procedimiento de medida

- **Nota :** Incluye sensibilidad, especificidad diagnóstica y otros parámetros de interés clínico.

- **Precisión** *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). A Framework for Using CLSI Documents to Evaluate Clinical Laboratory Measurement Procedures. 2nd ed. CLSI report EP19 (ISBN 1-56238-905-X). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2015.* **eliminar entre sujetos enfermos**

REQUISITOS – Especificaciones de la calidad

conferencia estratégica de Milán

Desempeño analítico sobre decisiones médicas

- Evaluación de impacto directo
- Evaluación impacto indirecto.

- Ensayos con relación directa en toma de decisión
- Pueden variar por procedimiento de medida & población

Variación Biológica del mensurando

- Ruido analítico menor que la variación biológica poblacional.
- Aplicable a muchos mensurandos

- Evaluación cuidadosa de pertinencia y validez: estabilidad, tiempo de evaluación, enfermedad, concentraciones

“Estado del Arte”

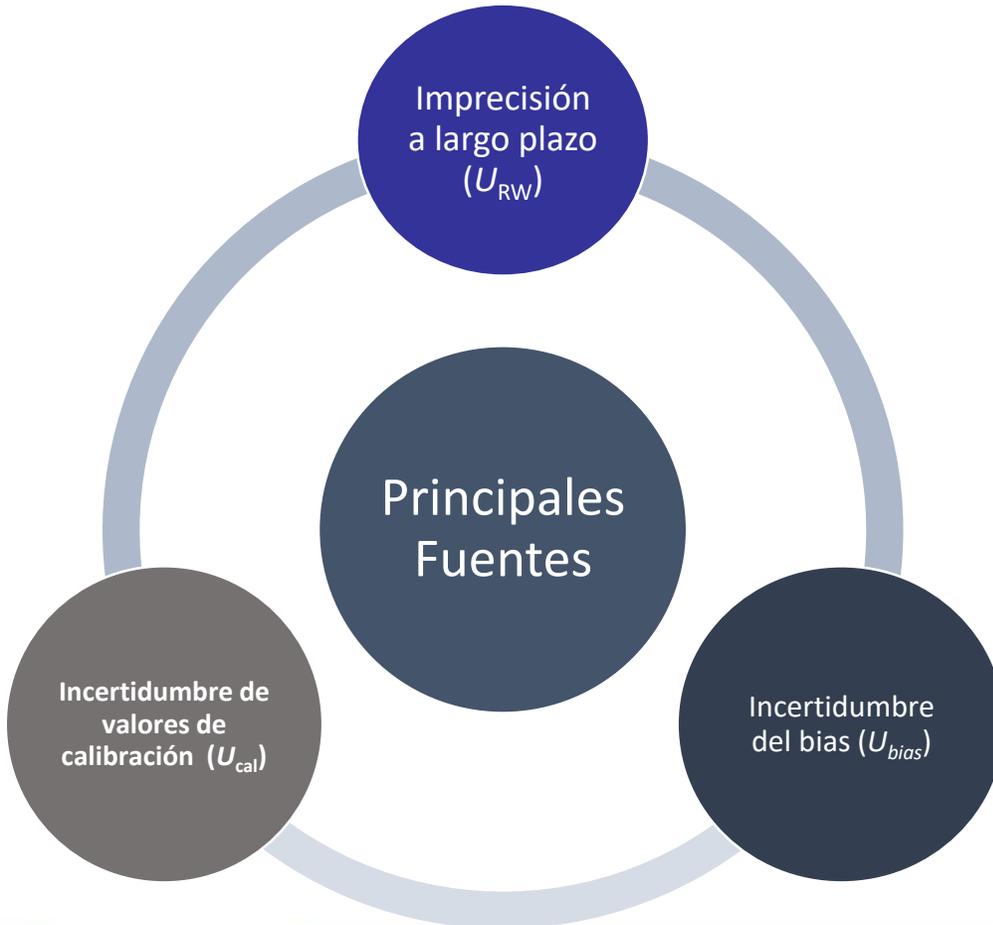
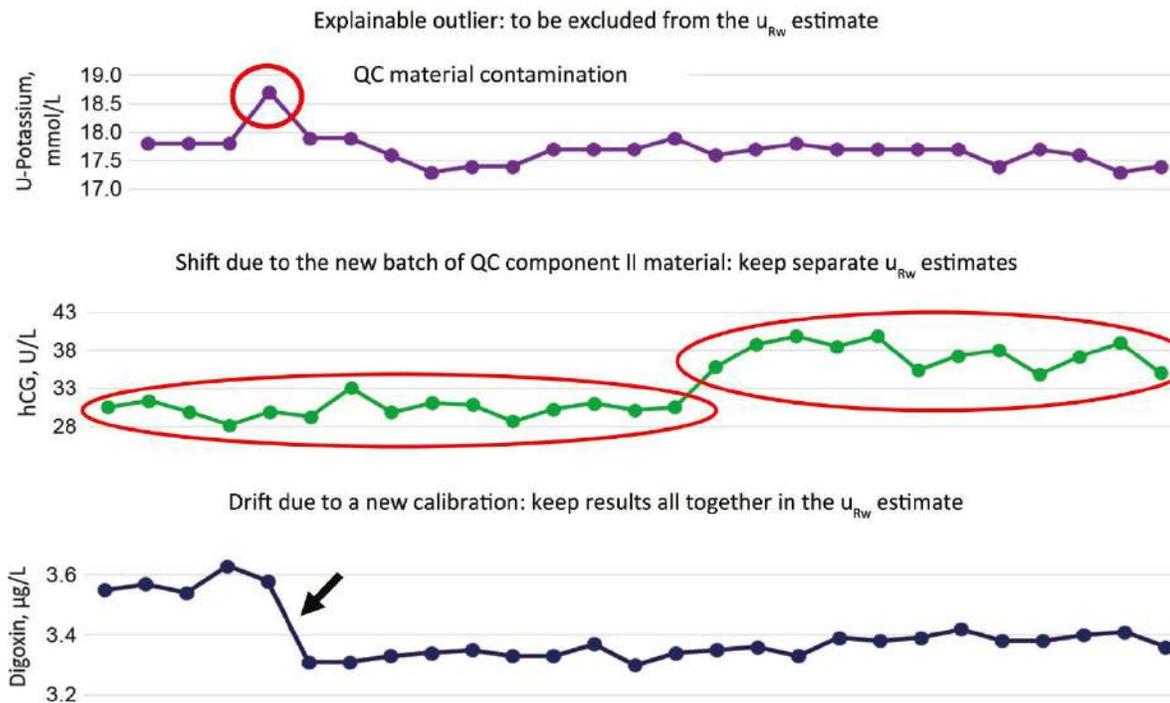
- El más alto desempeño analítico técnicamente alcanzable
- “Deseo ser tan bueno como el resto de estándar alto”

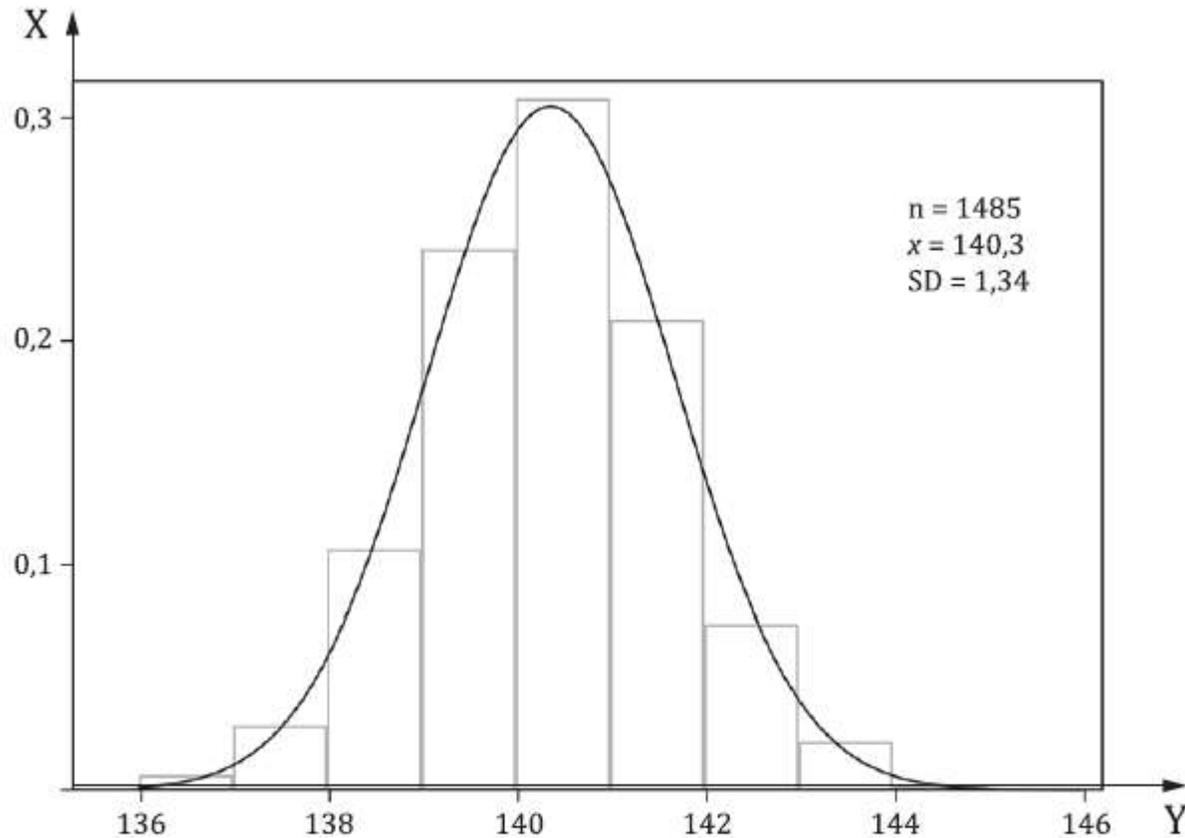
- No necesariamente se relaciona con lo clínicamente útil

LIMITACIONES

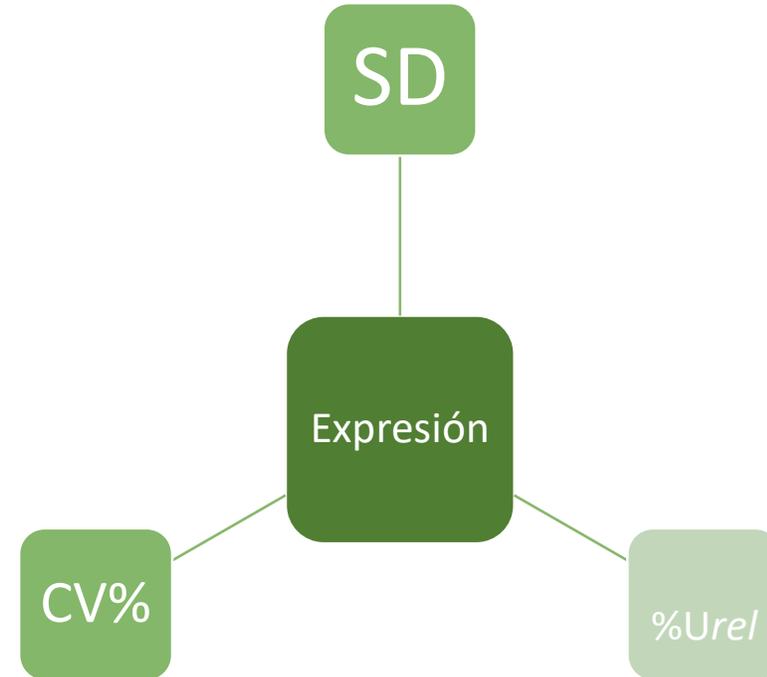
Fuentes de Incertidumbre

- *Falta de homogeneidad*
- *Procedimientos de reconstitución de material liofilizado*
- *Incertidumbre de los valores del calibrador*
- *Fuentes instrumentales*
- *Inestabilidad de reactivos y calibradores*
- *Variabilidad entre lotes de reactivos & calibradores*
- *Fluctuaciones en el medioambiente del laboratorio*
- *Bias introducido por el operador en la lectura de las indicaciones*
- *Variación en destrezas manuales en instrumentos semiautomatizados o no automatizados*
- *Más de un sistema de medición para el mismo mensurando*
- *Más de un procedimiento de medida para el mismo mensurando con diferentes características de desempeño analítico*



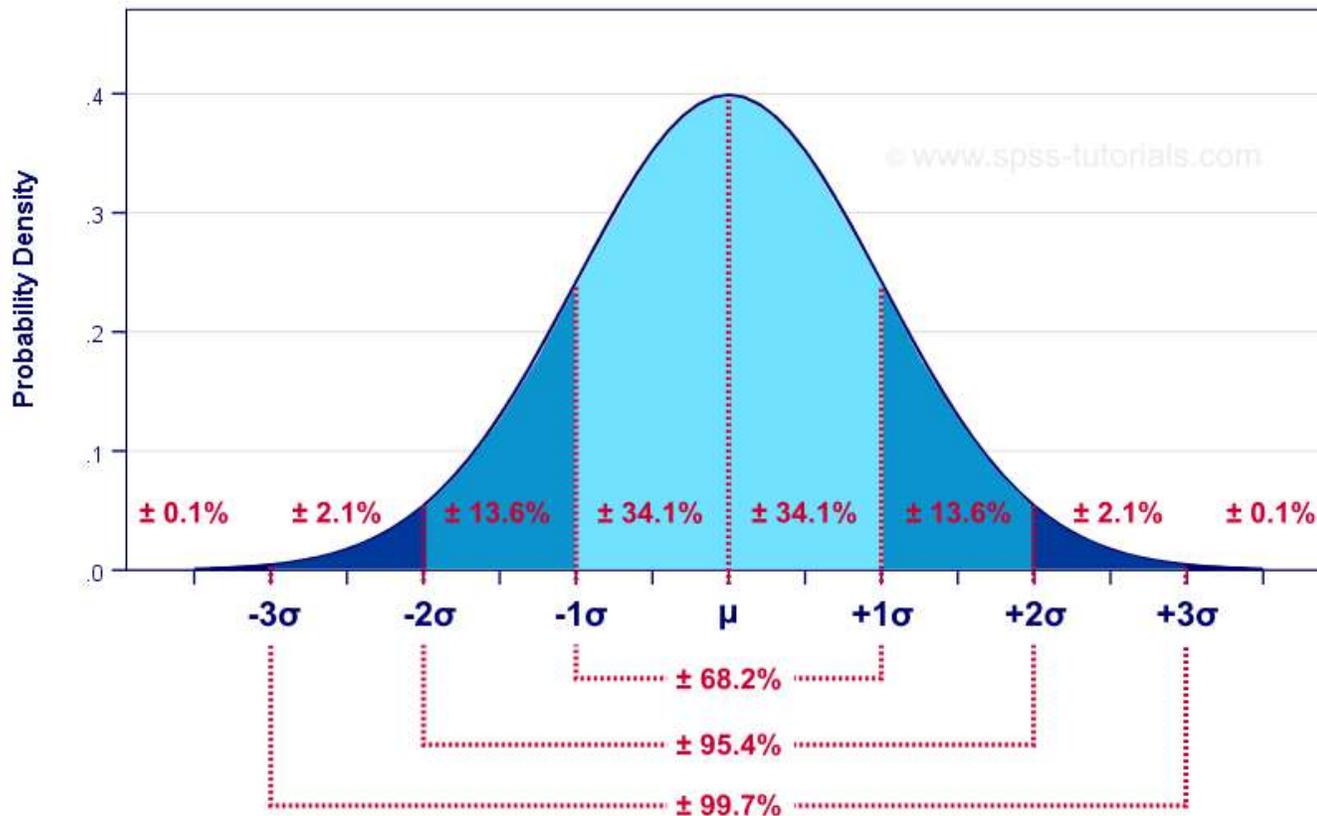


\bar{x}
 $u_{Rw} (1 SD)$
 $\bar{x} \pm U, k=2 (\approx 95\% \text{ confidence})$



Standard Normal Distribution

$\mu = 0 \mid \sigma = 1$



Expresar Promedio:

Un decimal más del habitual.

p.e. Glucosa 89.2

Expresar SD

El habitual + 2 dígitos

pe: 1.243

Expresar CV%

Un solo dígito decimal

pe: 3.1%

Opciones de "redondeo"

Base de datos: Aproximación a inmediato superior con decimal 0.5 o superior

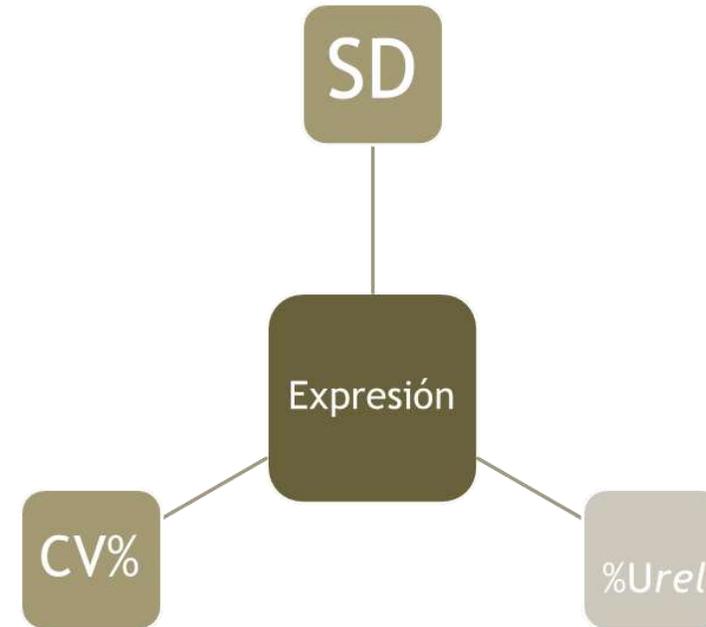
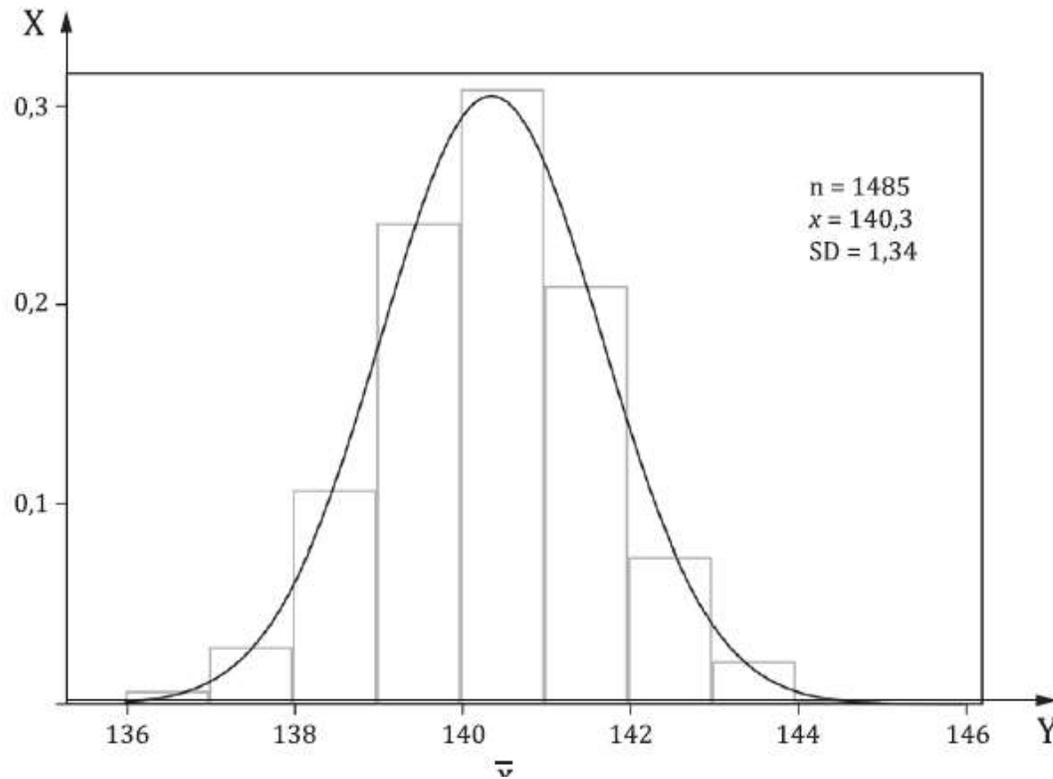
p.e. 12.25 a 12.3; 12.21 a 12.2

p.e. 12.25 a 12.3; 12.21 a 12.2

Redondeo:

Siempre aproximar al inmediato superior

p.e. 12.2 a 13; 13.1 a 14; 12.8 a 13



$$\% U_{rel} = (U_{Rw} / \bar{x}) \times 100 = [(2,68 \text{ mmol/l}) / (140,3 \text{ mmol/l})] \times 100 = 1,91 \% \text{ (rounded to } 1,9 \%)$$

$$\bar{x} \pm \% U_{rel} = \bar{x} \pm 1,9 \%, k = 2, \approx 95 \% \text{ confidence.}$$

Medición de precisión



Condición Repetibilidad (U_r)

Obtenida durante la verificación del Procedimiento de Medida

Puede subestimar Incertidumbre de Medida en condiciones regulares



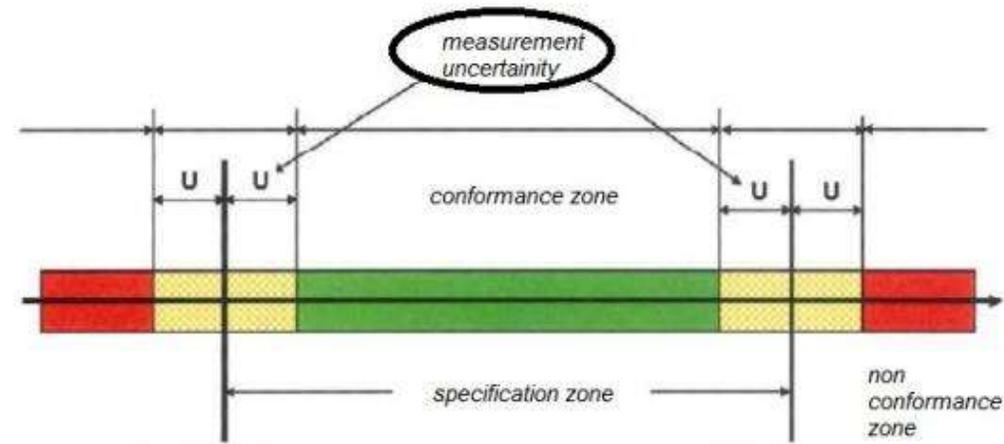
Condiciones de precisión intermedia (U_{RW})

Incluye la mayoría de las condiciones de cambio.

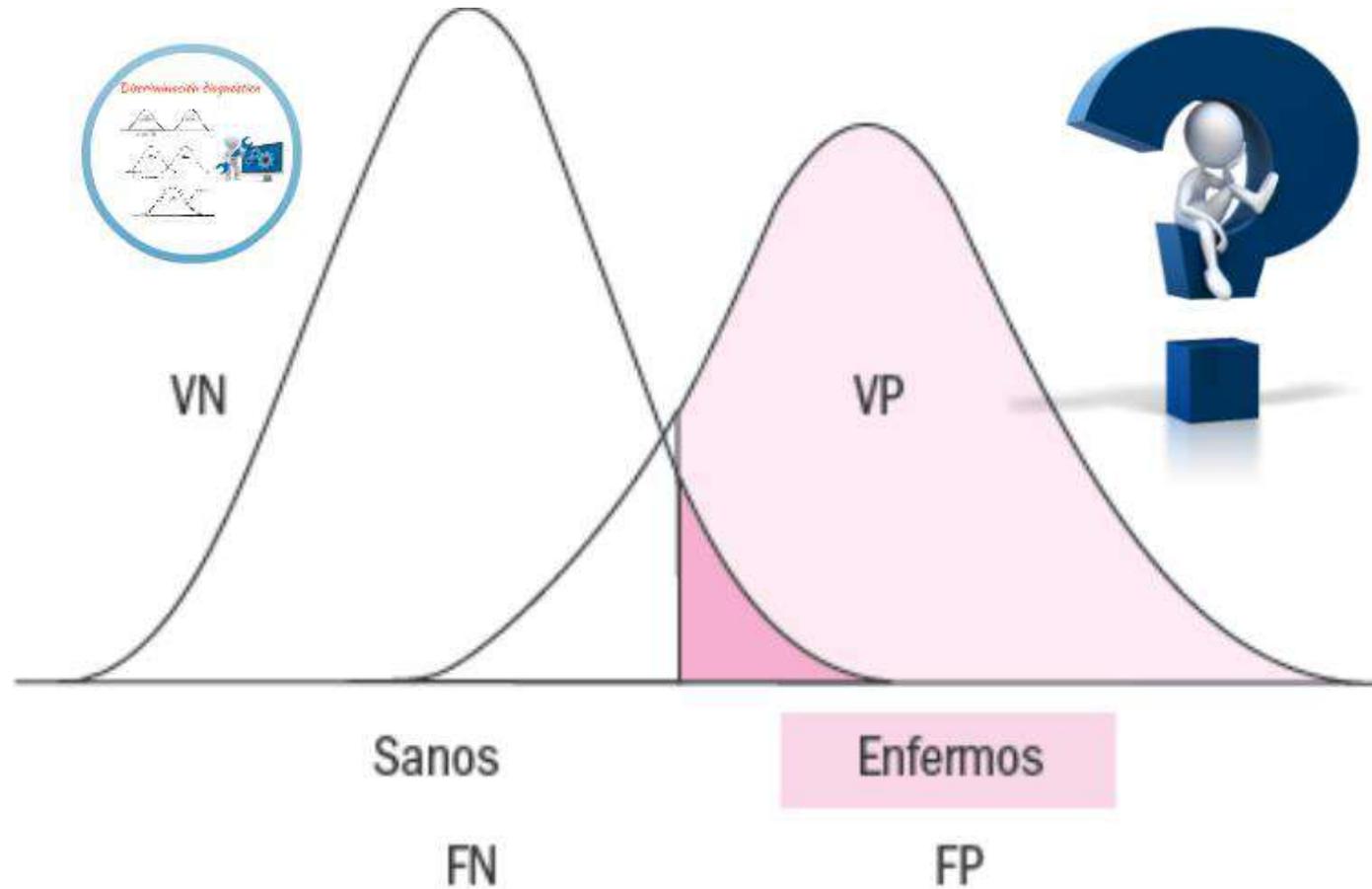
Refleja condiciones de uso

5.6 Reporting measurement uncertainty

MU estimates provide a quantitative indication of the reliability of results for human samples based on available information. MU is not routinely reported with patient test results, but MU information should be made available to laboratory users on request. In some medical situations it may be important for the laboratory to communicate the degree of MU associated with a test result.



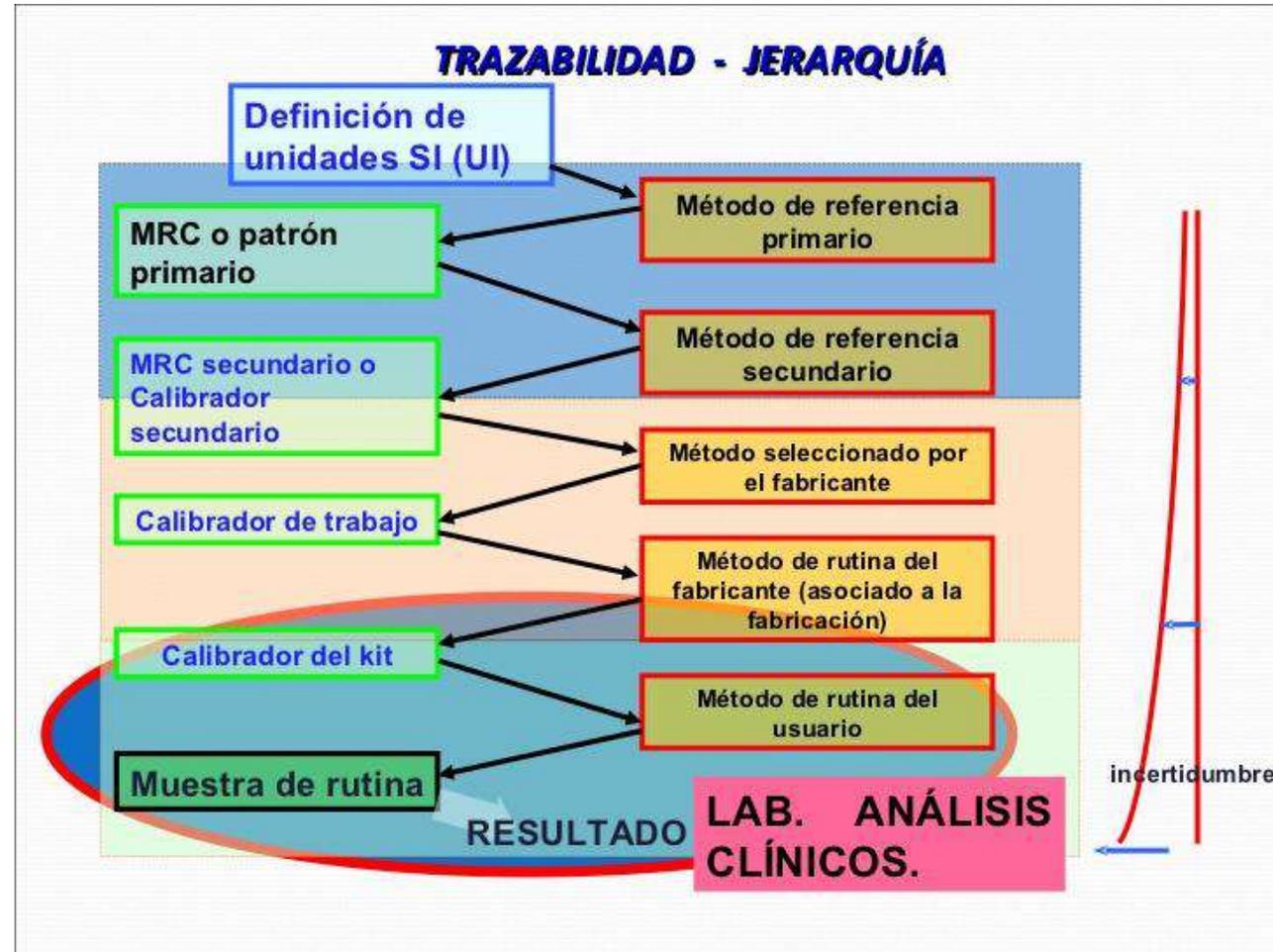
Incertidumbre & decisión médica



Fuente: Laura Moreno Altamirano: *Epidemiología clínica*, 3e:
www.accessmedicina.com

Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

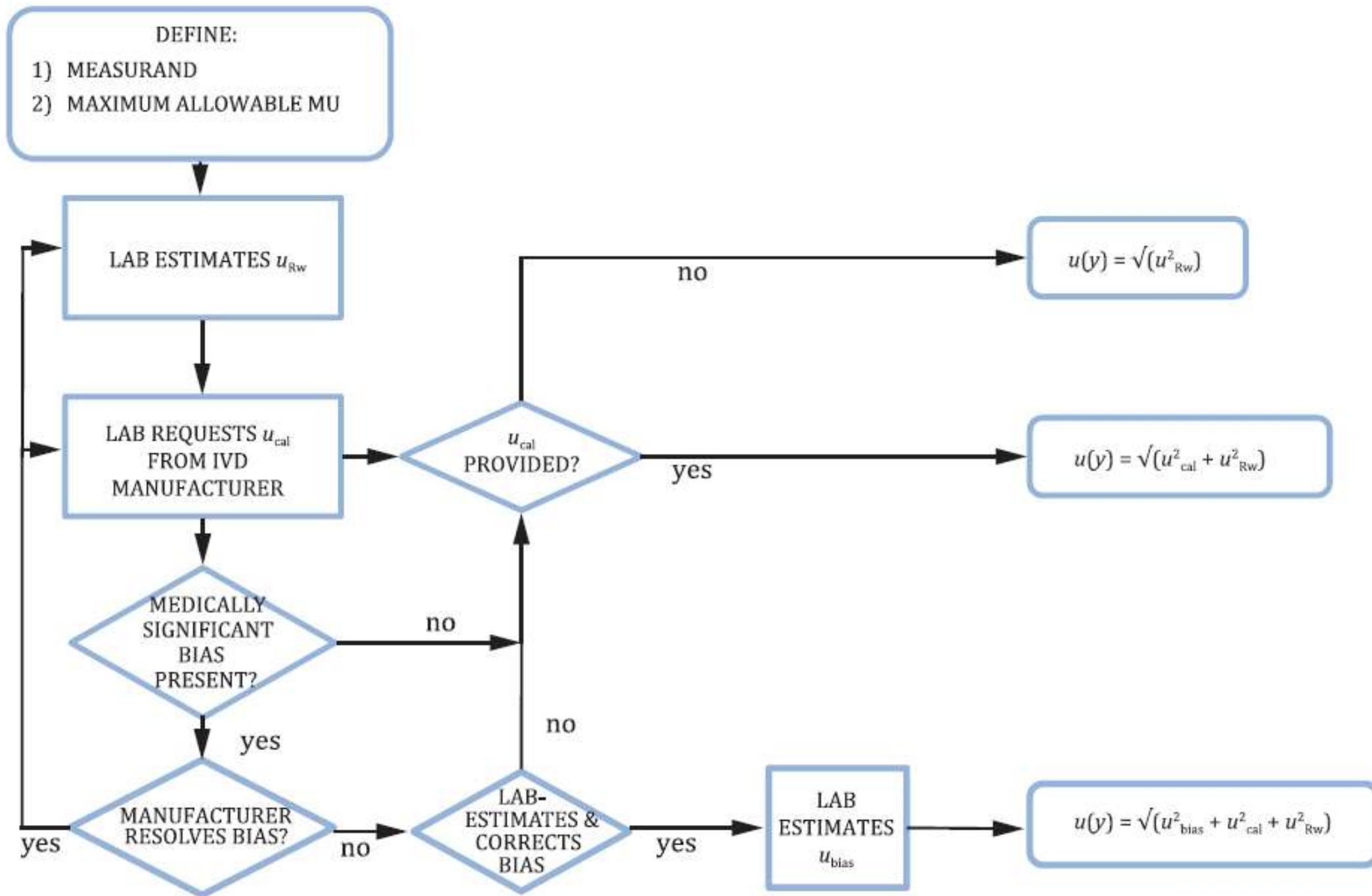
Incertidumbre de calibrador de usuario final (u_{cal})



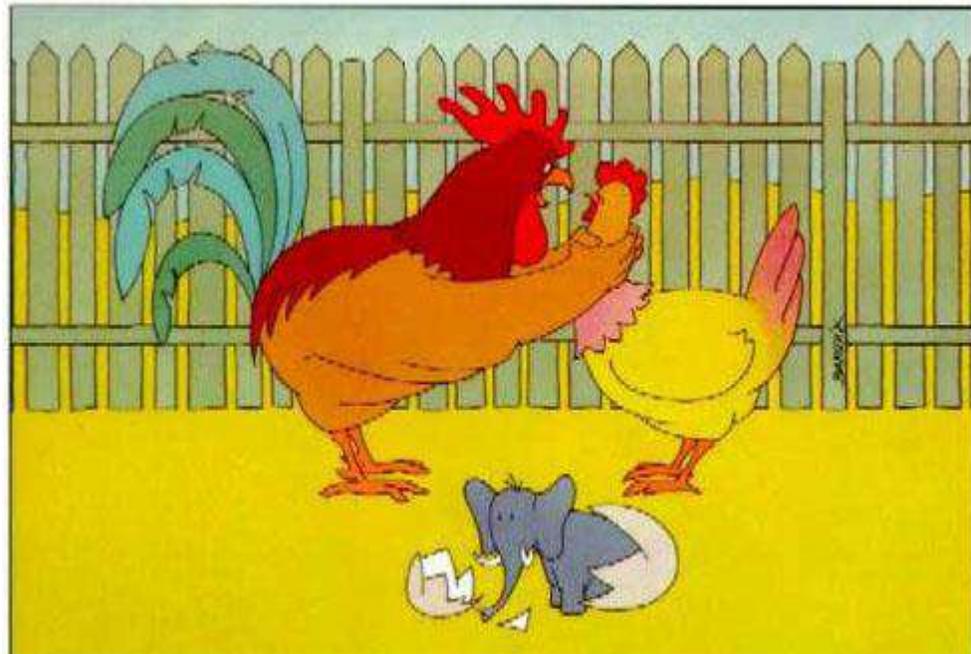
6.6 Measurement bias

IVD manufacturers are responsible for ensuring that their end-user measurement procedures exhibit minimal, medically acceptable measurement bias relative to the appropriate reference. Laboratories should regularly monitor measurement bias by participation in an appropriate EQA scheme where available^[21].

Any result variability due to small changes in bias that may occur in laboratory service over time will be captured by u_{Rw} . If ongoing EQA surveillance indicates the introduction of a medically significant measurement bias, it is the responsibility of the IVD manufacturer, or the laboratory in the case of laboratory-developed measurement procedures, to take immediate corrective action. If the manufacturer is unable to rectify an unacceptable bias, the laboratory may, if local regulations permit, manage such measurement bias by applying a correction factor to the results or by re-assigning a calibrator value. Bias correction is always imperfect because estimates of the magnitude of bias have uncertainty (u_{bias}). When the laboratory implements a correction for a medically significant measurement bias, the laboratory should estimate and account for u_{bias} in the estimate of $u(y)$. This circumstance is discussed further in [C.5](#) and [C.6](#).



PUNTOS A CONSIDERAR – PARTE 2



5.5.1.4 Incertidumbre de medida de los valores de la magnitud medidos

El laboratorio debe determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica utilizada para obtener los valores cuantitativos medidos en las muestras de los pacientes. El laboratorio debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición y revisar regularmente las estimaciones de la incertidumbre de medida.

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2015; aop

Opinion Paper

Rainer Haeckel*, Werner Wosniok, Ebrhard Gurr and Burkhard Peil

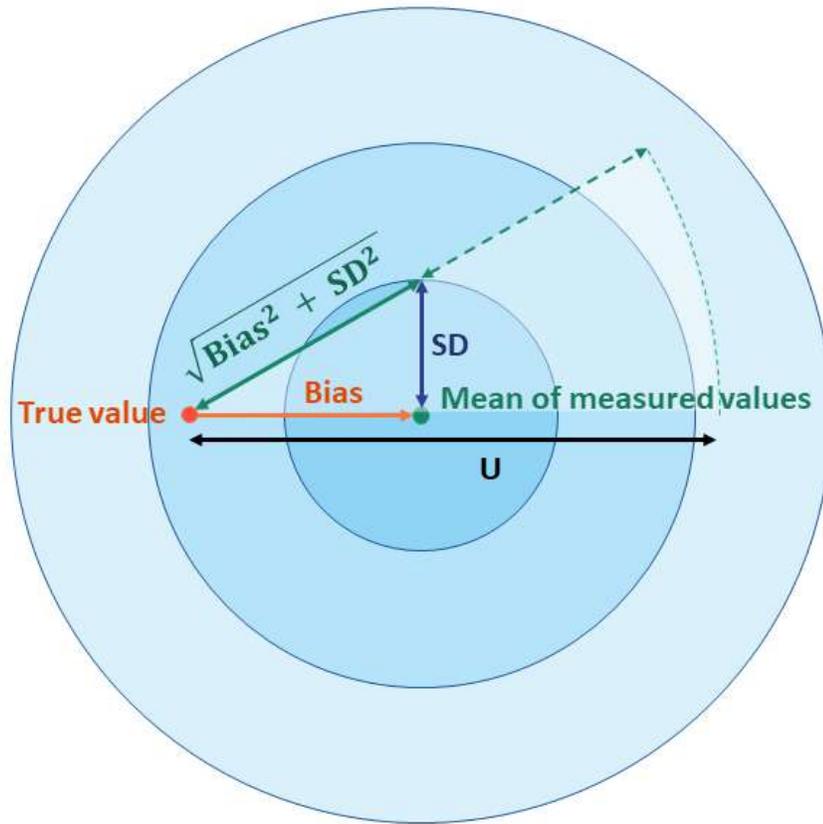
Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine

DOI 10.1515/cclm-2014-0874

Received September 1, 2014; accepted November 13, 2014

Keywords: measurement uncertainty; permissible bias; permissible imprecision.

Intervalos de incertidumbre aceptable₂



- En la práctica la medición de TEa y U no son lejanas entre sí.
- Bias < 2SD diferencia entre U y TEa \pm 10% entre sí
 - Bias > 2 SD, la diferencia entre TEa y U crece rápidamente
 - La U es más sensible al sesgo que TAE



Opinion Paper

Federica Braga* and Mauro Panteghini

Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models

Intervalos de incertidumbre aceptable ₃

Table 1: Milan model allocation, analytical performance specifications (APS) for standard measurement uncertainty (MU) on clinical samples for the selected biochemical measurands, and corresponding current standard MU performance in the authors' laboratory. Sources of proposed APS are described in the text.

Measurand	Milan model	APS for standard MU, %		U _{result} ^a
		Desirable	Minimum	
Plasma glucose	Outcome-based	2.00	3.00 ^b	1.20% [276 mg/dL] ^c
Blood HbA _{1c}	Outcome-based	3.00	3.70	1.50% [48.5 mmol/mol] ^d
Blood total hemoglobin	Outcome-based	2.80	4.20 ^b	0.90% [131.2 g/L] ^e
Serum 25-Hydroxyvitamin D ₃	Outcome-based	10.0	15.0	9.20% [30 µg/L] ^f
Plasma sodium	Biological variation ^g	0.27	0.40	0.83% [153.2 mmol/L] ^c
Plasma potassium	Biological variation ^g	1.96	2.94	1.10% [6.4 mmol/L] ^c
Plasma chloride	Biological variation ^g	0.49	0.74	1.26% [100.0 mmol/L] ^c
Plasma total calcium	Biological variation ^g	0.91	1.36	1.04% [12.4 mg/dL] ^c
Plasma creatinine	Biological variation ^g	2.20	3.30	1.39% [5.75 mg/dL] ^c
Plasma urea	Biological variation ^g	7.05	10.6	2.26% [99.4 mg/dL] ^c
Plasma total bilirubin	Biological variation ^g	10.5	15.7	1.89% [4.95 mg/dL] ^c
Plasma alanine aminotransferase	Biological variation ^g	4.65	6.98	2.20% [88 U/L] ^c
Plasma C-reactive protein	State of the art	3.76	5.64 ^b	4.25% [11.4 mg/L] ^c

