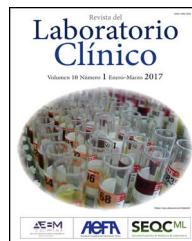


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



ORIGINAL

Evaluación del comportamiento en términos de error total y 6Sigma y estimación de la incertidumbre de medida de 16 magnitudes de bioquímica clínica

Carolina Bignone, Eugenia Osinde, María Cecilia Pace, Irina Maggioni Blanco,
Antonela Molfese, Viviana Osta y Sandra Ayuso*



Bioquímico, Hospital de Niños R. Gutierrez, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 27 de abril de 2018; aceptado el 7 de enero de 2019

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Six Sigma;
Incertidumbre;
Calidad Analítica;
Error Total;
Química clínica

Resumen Dentro del sistema de calidad analítico de los laboratorios de análisis clínicos es usual el cálculo del error total (ET) y del Six sigma (6Sigma). La estimación de la incertidumbre de medida (U) es un parámetro que se debería incorporar como parte de la gestión de calidad, siendo esta una exigencia de la norma ISO 15189. La U aporta un intervalo de valores probables donde puede encontrarse el valor verdadero de un resultado de medida obtenido, proporcionando un valor cuantitativo del nivel de duda para cada valor. Este trabajo tiene como objetivos evaluar el comportamiento analítico de 16 métodos a través del cálculo del ET y del 6Sigma, así como estimar la U mediante un modelo de aproximación según la guía Nordtest. Se utilizaron datos del control interno (CCI) y del control externo de calidad (EQA). Se utilizaron especificaciones de calidad (ETa) basados en CLIA y variabilidad biológica para evaluar la performance de los métodos. Los 16 métodos presentaron un desempeño aceptable siendo los valores de ET obtenidos menores a los ETa propuestos y sus $6\text{Sigma} \geq 3$ de acuerdo a lo deseado. Tres métodos presentaron valores de 6Sigma entre 3 y 4Sigma, 2 métodos presentaron valores entre 4 y 5Sigma, 5 presentaron valores entre 5 y 6Sigma; y 6 presentaron un 6Sigma mayor que 6. La U asociada a cada determinación aporta información complementaria sobre el intervalo de valores en el cual se encuentra el valor verdadero siendo parte del proceso de calidad analítica.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanayuso@yahoo.com.ar (S. Ayuso).

KEYWORDS

Six Sigma;
Uncertainty;
Analytical quality;
Total Error;
Clinical Chemistry

Evaluation of the behaviour of 16 clinical biochemistry laboratory tests in terms of total, six sigma, and measurement uncertainty

Abstract Within the analytical quality system of the clinical analysis laboratories, it is usual to calculate Total Error (ET) and Six sigma (6Sigma). The estimation of the measurement uncertainty (U) is a parameter that should be incorporated as part of the quality management, and is a requirement of ISO 15189. The U provides a range of probable values where the true value of a measurement result can be obtained, providing a quantitative value of the level of doubt for each value. The objective of this work is to evaluate the performance of 16 analytical methods using the calculation of the ET and the 6Sigma, as well as the U, based on an approximation model of the Nordtest guide. Internal (CCI) and external quality control (EQA) data were used. Quality requirements (ETa) based on CLIA and biological variability (BV) were used to evaluate the performance of the methods. The 16 methods presented acceptable performance, with the ET values obtained being lower than the proposed ETa and the 6Sigma values ≥ 3 . Three methods have values of 6Sigma between 3 and 4, 2 methods between 4 and 5Sigma, five values between 5 and 6Sigma, and six had 6Sigmas greater than 6. The uncertainties associated with all measurements provide complementary information about the range of values in which the true value is found.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El laboratorio de análisis clínicos ha basado su solidez analítica sobre conceptos de error total (ET) y error total aceptable (ETa) desde hace varias décadas, siendo habitual su cálculo junto con el del modelo Six Sigma (6Sigma) para evaluar el cumplimiento analítico de los métodos utilizados en la medición de distintas magnitudes^{1,2}.

En los últimos años ha surgido el interés por parte de los laboratorios clínicos de calcular la incertidumbre de medida como complemento del resultado de una prestación analítica dada, siendo esta una exigencia de la norma ISO 15189. En el año 2014 en la conferencia de Milán organizada por la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM) surgió el interés por el cálculo de la incertidumbre de medida, y se planteó la vigencia del cálculo de ET creándose a partir de ese momento grupos de trabajo enfocados en definir su utilidad³⁻⁶.

En el laboratorio clínico se puede calcular el ET de una prueba mediante la precisión y el sesgo obtenidos a partir de programas de control de calidad. Este valor se puede comparar con el ETa que es una especificación acerca de la tasa de error que se puede permitir en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado^{7,8}.

Los profesionales del laboratorio pueden encontrar valores recomendados para ETa a partir de distintas fuentes, como pueden ser especificaciones de calidad en situaciones clínicas particulares, especificaciones según variabilidad biológica o por recomendaciones de guías clínicas basadas en entidades reguladoras o estado del arte^{3,7}. Cada Laboratorio deberá definir estos requisitos con criterios que satisfagan las necesidades clínicas y así mejorar el resultado analítico de cada prueba⁹⁻¹¹. A partir de estos mismos datos, la métrica 6Sigma permite evaluar la calidad analítica de los ensayos de bioquímica de una manera objetiva y cuantitativa^{12,13}.

A diferencia del ET y del 6Sigma, la incertidumbre de medida aporta un concepto de certidumbre más que de error, ya que está asociado a un aumento de validez del resultado de una medición. Según la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida de la Joint Comité for Guides in Metrology (JCGM) la incertidumbre se define como un «parámetro asociado al resultado de una medida, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando»^{5,6,14,15}. El Vocabulario Internacional de Metrología la define como un «parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza»¹⁶. Su estimación requiere que los laboratorios determinen las principales fuentes de incertidumbre que incluyen componentes asociados al error aleatorio (precisión) y al error sistemático (sesgo), permitiendo así determinar el intervalo de confianza dentro del cual se encontrará el valor verdadero del mensurando. La incertidumbre entonces tomaría la forma de un rango o un intervalo de certeza, siendo el resultado obtenido una estimación lo más cercana posible al valor verdadero. Se denomina incertidumbre expandida (U) a la incertidumbre de medida obtenida para un nivel de confianza del 95%^{17,18}.

Conocer la U, además de ser una normativa para acreditar la norma ISO 15189, permite validar procedimientos de medida, comparar resultados evaluando la significación de un cambio entre 2 valores consecutivos, comparar el resultado de medición obtenido con un límite de decisión clínica y proporcionar el dato a los usuarios que la soliciten¹⁹.

Existen varios procedimientos disponibles para calcular la U de un resultado en el laboratorio aunque aún no hay un consenso que señale cuál sería el más indicado. La guía Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) es conocida como la guía maestra sobre medición de

U, sin embargo es criticada por la dificultad en su implementación en el trabajo cotidiano²⁰.

Entre las guías propuestas para estimar la U adaptadas al laboratorio clínico las más difundidas son la Eurachem, la Nordtest y la Eurolab²¹⁻²⁵. Existen también guías de laboratorio como la Guía EP29-A del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) y recomendaciones brindadas por reconocidas entidades como la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio²⁶⁻³¹.

Cada laboratorio deberá definir el tipo de procedimiento que utilizará para calcular la U. En el presente trabajo se utilizó un modelo de aproximación de medición basado en la guía Nordtest TR 537 a partir de datos de programas de comparación interlaboratorios del control estadístico interno de la calidad (CCI) y datos de esquemas de evaluación externa de la calidad (EQA)^{22,25,31-33}.

Los esquemas de evaluación de la calidad a utilizar deberán idealmente estar acreditados bajo la norma ISO 17043, o cumplir sustancialmente con sus lineamientos, para asegurar un tratamiento estadístico firme de los datos; a su vez deberán brindar la información necesaria para poder evaluar la consistencia del grupo par de comparación³⁴.

El objetivo del presente trabajo es analizar el comportamiento de 16 métodos analíticos de uso habitual en el laboratorio de análisis clínico mediante el cálculo del ET y del modelo de 6Sigma, y estimar la U a diferentes niveles de concentración para las magnitudes evaluadas mediante el modelo Nordtest de aproximación de estimación basado en el CCI y en el EQA.

Materiales y métodos

Las magnitudes evaluadas fueron: alanina aminotransferasa, albúmina (ALB), fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, calcio, colesterol, creatinina, bilirrubina directa, glucosa, magnesio, fósforo, proteínas totales, bilirrubina total, triglicéridos, urea y ácido úrico. Se utilizaron los datos obtenidos diariamente de 2 niveles de CCI de BIO-RAD, durante el período octubre 2015 a mayo de 2016 y de 2 controles mensuales de un programa de encuestas EQA de Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS) en el período junio 2015 a mayo 2016, en un analizador Cobas c-501 marca [®]Roche utilizando reactivos originales.

Para el cálculo de los 6Sigma se utilizaron especificaciones de calidad (ETa) para cada procedimiento de medida, que fueron consensuados con un grupo de laboratorios pertenecientes a hospitales públicos del mismo ámbito, a partir de fuentes disponibles en la bibliografía^{1,2}.

Se consideró un cumplimiento aceptable de los métodos obtener un $ET < ETa$ y un $6\text{Sigma} \geq 3$.

Verificación de la consistencia de los grupos pares de comparación

Se utilizó la fórmula 1 para verificar la consistencia de cada grupo par de comparación, considerando grupo par al conjunto de resultados de los laboratorios participantes del EQA, agrupados en las mismas condiciones analíticas que nuestro laboratorio (equipamiento y método).

Fórmula 1

$$u(x) \leq 0,3 \times S^*$$

$u(x)$: incertidumbre estándar del valor asignado provista por el proveedor del EQA en la ronda. En el caso del RIQAS este valor es provisto en los reportes quincenales.

S^* : desviación estándar (DE) del grupo de comparación de la encuesta del esquema EQA en la ronda.

Si se cumple la fórmula 1, se considera que la incertidumbre asociada a la estimación del valor asignado es despreciable y el grupo de comparación puede ser considerado aceptable³⁴.

Cálculo de los errores totales para cada magnitud

Se obtuvieron los ET de las magnitudes estudiadas utilizando la fórmula 2:

Fórmula 2

$$ET (\%) = sesgo (\%) + 2 * CVa(\%)$$

Sesgo = corresponde a la media cuadrática de los errores porcentuales de un conjunto de encuestas del EQA en el período junio 2015 a mayo 2016. Se calcula a partir de la fórmula 5 y de la 6, se expresa en %. En la tabla 1 se ejemplifica su cálculo.

CVa = es el coeficiente de variación acumulado, para cada magnitud y cada nivel de control y se expresa en %. Se obtuvo a partir de los datos de DE y medias de 8 meses del CCI ($CV\% = (DE/\text{media}) \times 100$).

En la tabla 2 se presentan los valores de sesgo (%) y CVa (%), y en la tabla 3 el cálculo de ET% para cada mensurando evaluado.

Cálculo de los 6Sigma para cada magnitud

Se obtuvieron los 6Sigma de las magnitudes estudiadas utilizando la fórmula 3, siendo los valores de sesgo y de CVa los utilizados en la fórmula 2.

Fórmula 3

$$6\text{Sigma} = (ETa(\%) - Sesgo(\%)) / CVa(\%)$$

ETa: especificación de calidad definida por el laboratorio para cada mensurando expresada en %. En la tabla 3 se presentan los valores utilizados para cada magnitud y la fuente a partir de la cual se obtuvieron.

Cálculo de U para cada magnitud

Los componentes de incertidumbre expandida, U, se calcularon utilizando la fórmula 4, sugerida por la guía Nordtest:

Fórmula 4

$$U = k \times \sqrt{u_{imp}^2 + Sesgo^2 + u_{sesgo}^2}$$

$k = 2$, para un nivel de confianza de 95%.

Tabla 1 Datos obtenidos del EQA correspondientes al período evaluado para la obtención de Sesgo y de u_{sesgo} para el mensurando ALB

Encuesta	Fecha	Ciclo	Valor del laboratorio g/dl	Media del grupo par g/dl	E%	E% ²	CVg%	Ng
1	01/06/15	52/6	5.500	5.388	2,08	4,33	1,9	170
2	18/06/15	52/7	2.000	1.967	1,68	2,81	4	176
3	29/06/15	52/8	4.500	4.298	4,70	22,09	2,3	171
4	13/07/15	52/9	4.100	4.305	-4,76	22,68	2,2	177
5	27/07/15	52/10	5.400	5.375	0,46	0,22	1,9	174
6	10/08/15	52/11	3.000	2.980	0,67	0,45	2,7	172
7	24/08/15	52/12	4.300	4.251	1,15	1,33	2,1	168
8	21/09/15	53/1	4.300	4.258	0,99	0,97	2,2	157
9	08/10/15	53/2	3.100	2.979	4,06	16,50	2,8	176
10	19/10/15	53/3	4.300	4.354	-1,24	1,53	2	175
11	02/11/15	53/4	3.000	3.057	-1,86	3,47	2,6	178
12	16/11/15	53/5	3.100	2.986	3,82	14,58	2,9	181
13	30/11/15	53/6	4.400	4.412	-0,27	0,07	2,4	177
14	14/12/15	53/7	3.000	3.048	-1,57	2,48	2,7	179
15	28/12/15	53/8	3.100	2.972	4,31	18,55	2,7	178
16	11/01/16	53/9	4.500	4.418	1,86	3,44	2,4	187
17	25/01/16	53/10	2.500	2.383	4,91	24,10	3,6	173
18	08/02/16	53/11	2.900	2.988	-2,95	8,67	2,6	180
19	22/02/16	53/12	3.000	3.046	-1,51	2,28	2,6	180
20	07/03/16	53/13	4.200	4.243	-1,01	1,02	2,4	177
21	21/03/16	54/1	4.400	4.297	2,40	5,75	2,3	133
22	04/04/16	54/2	3.100	3.046	1,77	3,14	3	162
23	18/04/16	54/3	3.100	3.053	1,54	2,37	2,7	180
24	02/05/16	54/4	4.400	4.356	1,01	1,02	2,2	171
25	16/05/16	54/5	4.400	4.386	0,32	0,10	1,8	182
26	30/05/16	54/6	2.900	2.972	-2,42	5,87	2,9	170

N = 26

CVg: desviación estándar asociada a la medida de comparación con los laboratorios del grupo par en %; E% = [(Valor del laboratorio - Media del grupo par)/Media del grupo par] x 100; N: número de encuestas de la ronda del EQA; Ng: Cantidad de laboratorios participantes del grupo par.

u_{imp} : es el CVa en % para cada magnitud y cada nivel de control. Se presentan los valores obtenidos para cada magnitud en la [tabla 2](#).

Sesgo: en las fórmulas 5 y 6 se presenta su cálculo. Los valores obtenidos en % se pueden observar en la [tabla 2](#). En la [tabla 1](#) se ejemplifica su cálculo.

u_{sesgo} : es la incertidumbre del sesgo y se calcula mediante la fórmula 7 y se expresa en %. En la [tabla 1](#) se ejemplifica su cálculo.

[Fórmula 5](#)

$$\begin{aligned} \text{Sesgo} &= \sqrt{\left[\sum (E\%)^2 \right] / N} \\ &= \sqrt{[(E\%_1)^2 + (E\%_2)^2 + \dots + (E\%_n)^2] / N} \end{aligned}$$

[Fórmula 6](#)

$$E\% = \left[\frac{(\text{Valor obtenido por el laboratorio}}{\text{Media del grupo par}) / \text{Media del grupo par}} \right] \times 100$$

E%: error porcentual de medida comparado con el grupo par en cada una de las encuestas EQA.

N: total de encuestas evaluadas en el EQA.

[Fórmula 7](#)

$$u_{\text{sesgo}} = \text{Media}_{\text{CVg}} / \sqrt{\text{Media}_{\text{Ng}}}$$

Media CVg (%): media de los coeficientes de variación del grupo par (CVg%) obtenidos a partir de las encuestas de calidad del EQA.

Media Ng : media de la cantidad de laboratorios participantes del grupo par (Ng) en todas las encuestas en el período evaluado.

Cálculo de U aceptables para cada magnitud

Las U aceptables se calcularon utilizando la fórmula 8.

[Fórmula 8](#)

$$U_{\text{aceptable}} = 2 * \sqrt{((0,25 * ETa)^2 + (0,5 * ETa)^2)}$$

Resultados

A continuación se detalla el modelo de cálculo de U, utilizando como ejemplo la determinación de ALB. La siguiente

Tabla 2 Valores obtenidos de DE y CVa para cada magnitud para 2 niveles de concentración en el período evaluado:

Magnitud	Unidad de medición	Nivel de control	Sesgo (%)	Media	DE	CVa (%)	n
ALAT	U/L	1	2,83	26,71	0,61	2,28	262
	U/L	2		92,66	1,31	1,41	254
ALB	g/dL	1	2,56	4,24	0,07	1,73	291
	g/dL	2		2,86	0,07	2,49	288
ALP	U/L	1	2,83	94,25	2,05	2,17	257
	U/L	2		375,77	5,26	1,40	254
ASAT	U/L	1	2,48	34,16	0,89	2,60	256
	U/L	2		209,79	2,98	1,42	247
Ca	mg/dL	1	2,37	9,15	0,09	1,03	285
	mg/dL	2		12,00	0,11	0,94	266
COLE	mg/dL	1	2,46	248,06	3,04	1,23	254
	mg/dL	2		93,95	1,31	1,40	252
CREA	mg/dL	1	2,22	1,96	0,03	1,72	309
	mg/dL	2		5,54	0,06	1,13	305
DBIL	mg/dL	1	3,79	0,42	0,02	5,38	257
	mg/dL	2		1,57	0,06	3,87	251
GLUC	mg/dL	1	5,59	86,53	1,47	1,70	270
	mg/dL	2		283,77	3,79	1,33	264
Mg	mg/dL	1	5,57	2,00	0,03	1,38	297
	mg/dL	2		4,34	0,05	1,05	295
P	mg/dL	1	2,43	3,40	0,05	1,45	317
	mg/dL	2		7,31	0,09	1,20	313
PT	g/dL	1	2,12	6,45	0,08	1,20	300
	g/dL	2		4,19	0,04	1,06	293
TBIL	mg/dL	1	3,19	1,04	0,03	2,85	301
	mg/dL	2		4,07	0,08	1,85	298
TRIG	mg/dL	1	2,47	181,95	3,14	1,72	304
	mg/dL	2		85,70	1,48	1,73	300
UREA	mg/dL	1	3,95	33,76	0,69	2,03	284
	mg/dL	2		103,84	1,84	1,78	278
URIC	mg/dL	1	2,40	4,67	0,07	1,41	311
	mg/dL	2		9,64	0,13	1,35	307

ALAT: alanina aminotransferasa; ALB: albúmina; ALP: fosfatasa alcalina; ASAT: aspartato aminotransferasa; Ca: calcio; COLE: colesterol; CREA: creatinina; CVa: coeficientes de variación en %, para cada mensurando para 2 niveles de concentración; DE: desviación estándar en concentración; DBIL: bilirrubina directa; GLUC: glucosa; Mg: magnesio; n: número de determinaciones; P: fósforo; PT: proteínas totales; TBIL: bilirrubina total; TRIG: triglicéridos; URIC: ácido úrico.

metodología se aplicó a cada uno de los mensurandos evaluados.

Descripción metodológica para el cálculo de U:

Paso 1: Definición del mensurando.

Magnitud estudiada: concentración de ALB en suero.

Dispositivo para la medición: analizador Cobas c-501 marca ® Roche.

Método: la concentración de ALB es medida empleando una prueba colorimétrica con verde de bromo cresol.

Calibración: es de tipo lineal, a 2 puntos. Se utilizan calibradores C.f.a.s. (Calibrator for Automated Systems) provistos por el fabricante.

Control: se utilizaron 2 controles en base a suero humano liofilizados Lyphochek® Assayed Chemistry Quality Control, marca BIO-RAD.

Paso 2: Cálculo del componente de imprecisión, u_{imp} .

Para determinar el componente u_{imp} se calculan los coeficientes de variación CVa % para cada nivel de control en el período evaluado.

En la [tabla 2](#) se presentan los datos obtenidos a partir del CCI para ALB y para el resto de los mensurandos.

Los CVa obtenidos para ALB fueron 1,73% para el nivel 1 y 2,49% para el nivel 2.

Paso 3: Cálculo del sesgo.

Se calcula utilizando datos de las encuestas del EQA en el período evaluado.

Para calcular el sesgo se utiliza la fórmula 5.

$$\text{Sesgo} = \sqrt{\left[\sum (E\%)^2 / N \right]} = \sqrt{(169,82/26)} = 2,56$$

El total de encuestas en las que hemos participado en este período es 26 (N=26).

En la [tabla 1](#) figuran los valores obtenidos del programa EQA para el cálculo de Sesgo de ALB, así como los cálculos realizados.

Tabla 3 ET% y 6Sigma obtenidos para cada magnitud:

Magnitud	Nivel	ET%	6Sigma	Eta	Fuente de obtención del ETa
ALAT	1	7,39	4,8	13,7%	BV sesgo óptimo/ imprecisión óptima
	2	5,65	7,7		
ALB	1	6,02	4,3	10%	CLIA
	2	7,54	3,0		
ALP	1	7,17	7,0	18,1%	BV sesgo mínimo/ imprecisión deseable
	2	5,63	10,9		
ASAT	1	7,69	5,5	16,7%	BV sesgo mínimo/ imprecisión óptima
	2	5,38	10		
Ca	1	4,43	8,3	10,9%	CLIA
	2	4,25	6,3		
COLE	1	4,92	5,3	9,01%	BV sesgo mínimo/ imprecisión óptima
	2	5,26	4,7		
CREA	1	5,66	5,8	12,24%	BV sesgo mínimo/ imprecisión mínima
	2	4,48	8,9		
DBIL	1	14,56	7,6	44,5%	BV sesgo deseable/ imprecisión deseable
	2	11,54	10,5		
GLUC	1	5,99	3,9	9,27%	BV sesgo deseable/ imprecisión mínima
	2	5,25	5,0		
Mg	1	5,33	3,4	7,21%	BV sesgo mínimo/ imprecisión mínima
	2	4,66	4,4		
P	1	5,33	5,3	10,1%	BV sesgo deseable/ imprecisión deseable
	2	4,83	6,4		
PT	1	4,52	6,6	10%	CLIA
	2	4,24	7,4		
TBIL	1	8,89	8,3	26,9%	BV sesgo mínimo/ imprecisión deseable
	2	6,89	12,8		
TRIG	1	5,91	6,1	13%	BV sesgo óptimo/ imprecisión óptima
	2	5,93	6,1		
UREA	1	8,00	5,7	15,6%	BV sesgo deseable/ imprecisión deseable
	2	7,50	6,6		
URIC	1	5,22	5,2	9,53%	BV sesgo óptimo/ imprecisión mínima
	2	5,10	5,1		

ALAT: alanina aminotransferasa; ALB: albúmina; ALP: fosfatasa alcalina; ASAT: aspartato aminotransferasa; BV: variabilidad biológica; Ca: calcio; COLE: colesterol; CREA: creatinina; DBIL: bilirrubina directa; ETa: especificaciones de calidad; ET%: error total en %; GLUC: glucosa; Mg: magnesio; P: fósforo; PT: proteínas totales; TBIL: bilirrubina total; TRIG: triglicéridos; URIC: ácido úrico.

Fuentes de obtención del ETa: CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments).

Fuente de obtención de BV: programa Unity Realtime del CCI de BIO-RAD.

Paso 4: Cálculo del componente $\mu_{(sesgo)}$.

La $\mu_{(sesgo)}$ se calcula a partir de la fórmula 7 con datos obtenidos del EQA en el período evaluado. En la tabla 1 figuran los valores obtenidos para ALB, así como los cálculos realizados.

$$\mu_{(sesgo)} = \text{Media}_{CVg} / \sqrt{\text{Media}_{Ng}}$$

En la tabla 1 presentamos los datos para su cálculo:

$$\text{Media}_{CVg} = (\sum CVg) / N = 65,9\% / 26 = 2,53\%$$

$$\text{Media}_{Ng} = (\sum Ng) / N = 4504 / 26 = 173,23$$

$$\mu_{(sesgo)} = \text{Media}_{CVg} / \sqrt{\text{Media}_{Ng}} = 2,53\% / \sqrt{173,23} = 0,19\%$$

Paso 5: Cálculo de U para cada nivel de control para la magnitud ALB.

Utilizando la fórmula 4 obtenemos:

$$U = k \times \sqrt{(u_{imp}^2 + Sesgo^2 + u_{sesgo}^2)}$$

$$\begin{aligned} U_{nive1} &= 2 * (\sqrt{(1,73^2 + 2,56^2 + 0,19^2)}) \\ &= 2 * 3,071\% = 6,14\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} U_{nive2} &= 2 * (\sqrt{(2,49^2 + 2,56^2 + 0,19^2)}) \\ &= 2 * 3,555\% = 7,11\% \end{aligned}$$

Se validó la utilización de los grupos de comparación mediante la verificación de la consistencia de los mismos

Tabla 4 Datos obtenidos de la evaluación de verificación de consistencia de los grupos pares de comparación

Magnitud	$0,3 \times S^*$	$u(x)^a$	¿Consistente?
ALAT	0,44	0,12	Sí
ALB	0,03	0,01	Sí
ALP	1,22	0,33	Sí
ASAT	0,41	0,12	Sí
Ca	0,56	0,02	Sí
COLE	0,91	0,25	Sí
CREA	0,01	0	Sí
DBIL	0,01	0	Sí
GLUC	0,65	0,18	Sí
Mg	0,01	0	Sí
P	0,03	0,01	Sí
PT	0,03	0,01	Sí
TBIL	0,01	0	Sí
TRIG	0,75	0,22	Sí
Urea	0,31	0,08	Sí
URIC	0,04	0,01	Sí

ALAT: alanina aminotransferasa; ALB: albúmina; ALP: fosfatasa alcalina; ASAT: aspartato aminotransferasa; Ca: calcio; COLE: colesterol; CREA: creatinina; DBIL: bilirrubina directa; GLUC: glucosa; Mg: magnesio; P: fósforo; PT: proteínas totales; S^* : desvío estándar del grupo de comparación obtenido del esquema EQA; TBIL: bilirrubina total; TRIG: triglicéridos; $u(x)$: incertidumbre estándar del valor asignado obtenida del reporte del EQA; URIC: ácido úrico.

^aSe considera consistente si: $u(x) \leq 0,3 \times S^*$.

según la fórmula 1, concluyendo que todos los grupos fueron consistentes y por lo tanto proporcionaron estadísticas confiables para utilizar como grupos de comparación. En la **tabla 4** se observan los datos obtenidos del estudio de verificación de la consistencia de los grupos par de comparación para cada magnitud.

Se analizó el comportamiento de las 16 magnitudes evaluadas mediante el cálculo de ET y de 6Sigma en el período indicado. En la **tabla 2** se resumen los datos utilizados para el cálculo.

En la **tabla 3** se resumen los ET y los 6Sigma obtenidos, así como las especificaciones de calidad (ET_a) utilizadas para evaluar el cumplimiento de los distintos métodos. Los 6Sigma se calcularon utilizando los objetivos de ET_a definidos para cada método.

Se considera un cumplimiento aceptable al definido por un $ET < ET_a$ y un $6\text{Sigma} \geq 3$. Todos los métodos analizados estuvieron dentro de los objetivos analíticos propuestos. Las 16 magnitudes presentaron ET menores que las especificaciones propuestas. Tres métodos presentaron valores de 6Sigma entre 3 y 4, 2 métodos presentaron valores entre 4 y 5Sigma, 5 presentaron valores entre 5 y 6; y 6 presentaron 6Sigmas mayores que 6.

Para el cálculo de U se eligió el método propuesto por la guía Nordtest según la fórmula 4. Se presenta un ejemplo de cálculo de U para la magnitud ALB, siendo este mismo procedimiento aplicado a cada mensurando. En la **tabla 5** se presentan las U obtenidas en % para las 16 magnitudes evaluadas con un nivel de confianza del 95% para 2 niveles de control, y los valores de U aceptables para cada mensurando. Podemos observar que para todos los mensurandos

Tabla 5 Valores obtenidos para U para cada magnitud evaluada para 2 niveles de concentración

Analito	Nivel 1	Nivel 2	U aceptable %
	U%	U%	
ALAT	7,28	6,33	15,3
ALB	6,19	7,15	11,18
ASAT	7,21	5,74	18,67
Ca	5,18	5,11	9,28
COLE	5,5	5,66	10,07
CREA	5,63	4,99	13,68
DBIL	13,18	10,86	49,75
FAL	7,15	6,33	20,23
GLUC	5,66	5,25	10,36
Mg	5,84	5,56	8,06
P	5,67	5,43	11,29
PT	4,88	4,75	11,18
TBIL	8,58	7,41	30,07
TRIG	6,02	6,03	14,53
Urea	8,88	8,67	17,44
URIC	5,59	5,53	10,31

ALAT: alanina aminotransferasa; ALB: albúmina; ASAT: aspartato aminotransferasa; Ca: calcio; COLE: colesterol; CREA: creatinina; DBIL: bilirrubina directa; FAL: fosfatasa alcalina; GLUC: glucosa; Mg: magnesio; P: fósforo; PT: proteínas totales; TBIL: bilirrubina total; TRIG: triglicéridos; UREA: ácido úrico; U%: incertidumbre expandida en porcentaje; U aceptable %: incertidumbre expandida aceptable.

evaluados se obtuvieron valores de U por debajo de las U aceptables obtenidas.

Discusión

Los laboratorios de análisis clínicos tienen la responsabilidad de implementar procedimientos para monitorear el sistema de calidad en la medición de sus ensayos con el fin de asegurar que los resultados obtenidos sean confiables. Los cálculos de ET y de 6Sigma han sido utilizados para medir la calidad de una manera objetiva y cuantitativa combinando 3 elementos tradicionales: sesgo, precisión y ET_a.

En el trabajo actual, los 16 métodos analíticos evaluados presentaron valores de ET menores a los ET_a propuestos, basados en CLIA y variabilidad biológica, como se puede observar en la **tabla 3**.

El modelo 6Sigma permite cuantificar la calidad de los procesos analíticos, considerando un rendimiento excelente un $6\text{Sigma} \geq 6$; un cumplimiento muy bueno un 6Sigma entre 5 y 6; un Sigma entre 4 y 5 buen cumplimiento, un Sigma entre 3 y 4 se consideran métodos poco consistentes. Entre 2 y 3 se considera un comportamiento marginal y cuando el 6Sigma es menor a 2 tiene un comportamiento inaceptable^{1,2}.

En el presente trabajo todos los métodos presentaron un comportamiento aceptable en base al 6Sigma. En 6 métodos el rendimiento fue excelente, en cinco fue muy bueno, en 2 fue bueno y 3 presentaron valores de 6Sigma entre 3 y 4 siendo estos los de rendimiento más pobre entre los evaluados. Para el análisis se considera el menor valor de Sigma obtenido de los 2 niveles evaluados.

El cálculo de U es otro de los parámetros a evaluar para cumplir con las buenas prácticas de calidad. En el presente trabajo se eligió para su cálculo el método propuesto por la guía Nordtest por considerarlo un método de fácil aplicación, en el que a partir de los datos del CCI y EQA se obtienen los valores para su estimación. Si bien su aplicabilidad está limitada a la utilización de programas de calidad con estadísticos robustos como factor limitante, en el presente trabajo se verificó la confiabilidad de los grupos pares de comparación resultando éstos consistentes. Para aplicar el método Nordtest es imprescindible que los grupos de comparación a utilizar de las encuestas de tercera opinión o de EQA presenten consistencia para poder ser utilizados como tal y esto debe ser evaluado previamente^{34,35}.

En la [tabla 5](#) se presentan los valores de U obtenidos para las 16 magnitudes evaluadas. Se trabajó con un factor de cobertura k igual a 2 con el objetivo de conocer la incertidumbre asociada al resultado de medida con un nivel de confianza del 95%. A partir de estos datos, los resultados obtenidos en el laboratorio podrían expresarse como el valor del mensurando «y» dentro del intervalo de confianza obtenido por U, como « $y \pm U$ ». La utilización de la U permite trabajar en un intervalo o rango de valores dentro del cual existe una alta probabilidad de localizar al valor verdadero.

Si bien la normativa de la ISO 15189 solo propone el cálculo de la U, sería recomendable confrontarla con un determinado requisito aunque no existe un consenso sobre cuál sería el valor más recomendable. Una posibilidad sería comparar las U obtenidas para cada magnitud con las especificaciones de calidad definidas (ETa), y que fueran menores que estas últimas. En el presente trabajo todos los mensurandos presentaron valores de U menores que los ETa.

Otro modelo propone que las U sean comparadas con U aceptables calculadas según la fórmula 8. En la [tabla 5](#) podemos observar que para todos los mensurandos evaluados se obtuvieron valores de U por debajo de las U aceptables obtenidas.

Un modelo más estricto sugiere que la U de un mensurando debería ser inferior a 2 tercios del error máximo permitido, en caso de que fuera superior, deberían estudiarse con mayor detalle las diferentes fuentes de incertidumbre y realizar las acciones correctivas necesarias para reducirlas³⁰.

Conclusiones

Teniendo en cuenta los criterios utilizados, los métodos evaluados en el presente trabajo cumplen con el comportamiento deseado en términos de ET y 6Sigma. Conocer el 6Sigma de los métodos ayuda además a planificar el CCI en el trabajo diario. Conocer la U asociada al resultado obtenido se considera una herramienta importante en el sistema de calidad analítica de los laboratorios además de ser un requisito de la norma ISO 15189. Tanto los programas de CCI interlaboratorios como los de EQA constituyen un recurso muy valioso para evaluar el desempeño de los métodos y para obtener datos de U. Estos programas son actualmente una parte esencial en los sistemas de acreditación de los laboratorios de bioquímica clínica. Consideramos que el método basado en la guía Nordtest es de fácil aplicación

y al alcance de todo laboratorio que cuente con programas de CCI y EQA con estadísticos consistentes³²⁻³⁵.

Tanto los ET, como los 6Sigma y la medición de U deben ser periódicamente evaluados para asegurar su estabilidad a lo largo del tiempo garantizando la mejora continua en la calidad de los resultados.

Conflictos de intereses

Este estudio no presenta conflictos financieros o personales que hayan influenciado los resultados obtenidos.

Informamos que no existen conflictos de intereses entre las autoras.

Bibliografía

1. Gras JM, Philippe M. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: A review. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:789-96.
2. Ricos C, Perich C, Álvarez V, Biosca C, Doménech M, Jiménez C, et al. Aplicación del modelo Seis-Sigma en la mejora de la calidad analítica del laboratorio clínico. *Rev Lab Clin.* 2009;2: 2-7.
3. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, 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.
4. Oosterhuis WP, Theodorsson E. Total error vs. measurement uncertainty: Revolution or evolution? *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:235-9.
5. Panteghini M, Sandberg S. Total error vs. measurement uncertainty: The match continues. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:195-6.
6. 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.
7. Panteghini M, Sandberg S. Defining analytical performances specifications 15 years after the Stockholm conference. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:829-32.
8. Panteghini M. Implementation of standardization in clinical practice: Not always an easy task. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:1237-41.
9. Hens K, Berth M, Armbruster D, Westgard S. Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: Importance of the allowable total error (TEa) target. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:973-80.
10. Fraser CG. The 1999 Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:837-40.
11. Horvath AR, Bossuyt PM, Sandberg S, John AS, Monaghan PJ, Verhagen-Kamerbeek WD, et al., Test Evaluation Working Group of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Setting analytical performance specifications based on outcome studies - is it possible? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:841-8.
12. Oosterhuis WP, Sandberg S. Proposal for the modification of the conventional model for establishing performance specifications. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:925-37.
13. Horwitz W. Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies: Revised 1994 (Technical Report). *Pure Appl Chem.* 2009;67:331-43.
14. Kallner A. Estimation of uncertainty in measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:2249-51.

15. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. Document produced by Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM/WG 1). JCGM 100:2008.
16. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd edition. JCGM. 200:2012.(E/F).
17. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. *Clin Biochem Rev.* 2008;29 Suppl 1:S53–60.
18. Braga F, Infusino I, Panteghini M. Performance criteria for combined uncertainty budget in the implementation of metrological traceability. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:905–12.
19. ISO 15189:2012 "Medical laboratories. Requirements for quality and competence" [consultado 8 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/56115.html>.
20. "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement", ISO, Ginebra, 1993.
21. EURACHEM/CITAC Guide on the Use of uncertainty information in compliance assessment, EURACHEM Secretariat, BAM, Berlin, 2007.
22. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories. Espoo Finland: Nordtest; 2004. TR 537.
23. Eurachem/CITAC Working Group "Quantifying uncertainty in analytical measurement", Eurachem/CITAC Guide. 2nd. ed. 2000.
24. Barwick VJ, Ellison SLR. VAM Project 3.2.1: Development and Harmonisation of Measurement Uncertainty Principles, Part (d): Protocol for uncertainty evaluation from validation data. Version 5.1. January 2000 LGC/VAM/1998/088.
25. Guide to the Evaluation of Measurement Uncertainty for Quantitative Test Results. EUROLAB-Technical Report No.1/2006, August 2006.
26. EA/4-16 – EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing [consultado 10 Jul 2018]. Disponible en: <https://european-accreditation.org/wp-content/uploads/2018/10/ea-4-16-g-rev00-december-2003-rev.pdf>.
27. Measurement uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty.evaluation. Technical Report No. 1/2007 March 2007. EUROLAB-European.Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical.Laboratories [consultado 5 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.eurolab.org/documents/1-2007.pdf>.
28. Evaluation of measurement data-Guide to the expression of uncertainty in measurement. JCGM 100:2008 - GUM 1995 with minor corrections.
29. EP 29-A; Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; approved guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. January 2012. 1.^a ed. [consultado 3 Mar 2018]. Disponible en: <https://clsi.org/media/1420/ep29a-sample.pdf>.
30. Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Vázquez V, Sánchez Manrique M. 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, Documentos de la SEQC, 2009.
31. Magnusson B, Naýkk T, Hovind H, Krysell M. Handbook for the calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, (NT TR 537 - Edition 3.1).
32. ISO/IEC 17043:2010 (es). Evaluación de la conformidad- Requisitos generales para los ensayos de aptitud [consultado 10 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso-iec:17043:ed-1:v1:es>.
33. Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: Current challenges and future directions. *Clin Chem.* 2011;57:1670–80.
34. Migliarino G. Esquemas de evaluación externa de la calidad en América Latina. eJIFCC. 2015;26:235–50.
35. Jones GR. Analytical performance specifications for EQA Schemes need for harmonisation. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:919–24.