Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

100 AÑOS SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

GUÍA PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS CUANTITATIVOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

La presente versión ha sido oficializada mediante Resolución Exenta N° 935 del 06.05.2024, del Instituto de Salud Pública de Chile.

GUÍA PARA LA VERIFICACIÓN DE MÉTODOS CUANTITATIVOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

AUTORES

TM. Nora Soto Fuentes.
Coordinación de Calidad.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

TM. Marcelo Yáñez Vera, PhD.
Sección Coordinación de Redes de Laboratorios Clínicos.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

QF. Francisco Castro Guajardo.
Sección Coordinación PEEC.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. Paola Pellegrini Pinto.
Sección Química Clínica.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

TM. Ana María Castillo Monsálvez.
Sección Inmunología.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. Hugo Moscoso Espinoza.
Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

Dra. Verónica Ramírez Muñoz.
Subdepartamento Coordinación Externa.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

TM. Eduardo Retamales Castelletto.
Sección Hematología e Inmunohematología.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile

REVISORES EXTERNOS

Dra. Carolina Prieto Castillo.
Representante Sociedad Médica de Laboratorio Clínico.

TM. Jorge Orellana Esparza.
Representante Sociedad Científica de Laboratorio Clínico de Tecnólogos Médicos.

TM. José Díaz Garrote.
Representante Comité Expertos PEEC Morfología Sanguínea.
Docente Universidad de Chile.

RESUMEN

El Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia del Instituto de Salud Pública de Chile, elabora esta guía, como apoyo a los laboratorios clínicos del país, en su constante objetivo de aseguramiento de la calidad en las mediciones cuantitativas que realiza. La guía contiene criterios y recomendaciones para ejecutar y analizar la verificación de métodos cuantitativos y el alcance de garantizar la validez técnica de los resultados que provee y su uso previsto.

ALCANCE

Este documento aplica a todos los métodos cuantitativos que se realizan en el laboratorio clínico, cuyos procedimientos de medida requieren ser evaluados frente a las especificaciones de desempeño declaradas por cada fabricante. Los procedimientos de verificación propuestos son los recomendados y explicitados en guías internacionales. Los experimentos de aplicación de las verificaciones, así como los cálculos y su interpretación se encuentran descritos en los anexos 3, 4, 5 y 6.

INTRODUCCIÓN

La mayor responsabilidad del laboratorio es generar resultados confiables y útiles para la toma de decisiones en el manejo de los pacientes, ésta necesariamente incluye realizar la verificación de los procedimientos de medida, antes de introducirlos en las prestaciones de rutina.

De esta forma, cuando el laboratorio clínico ha seleccionado un nuevo procedimiento de medida, ha decidido su reemplazo o cuando existen cambios en la plataforma, mantenimiento o partes del equipamiento, se requiere obtener un desempeño comparable al que obtuvo su fabricante cuando estableció su desempeño analítico a través de un protocolo de validación. Esta verificación permitirá al laboratorio disponer y documentar evidencia objetiva que aporta confiabilidad a los resultados de las prestaciones que realiza. Una vez llevada a cabo la verificación de los parámetros de desempeño del procedimiento de medida se implementará su uso en rutina, bajo una planificación de un modelo de gestión de calidad, requisitos de calidad o especificaciones de desempeño analítico.

Resulta entonces relevante conceptualizar el alcance y aplicabilidad de los procesos de validación y verificación. El Vocabulario Internacional de Metrología (VIM) define Validación como la "*verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto",* y a la Verificación como la "a*portación de evidencia objetiva que un elemento dado satisface los requisitos especificados".* Los requisitos especificados pueden ser, por ejemplo, las de consenso de grupos de trabajo internacionales, como el grupo de Milán el 2014, The International Council for Standardization in Haematology (ICSH) también algunas directas tomadas desde el análisis de niveles de evidencia y, las más utilizadas, las especificaciones declaradas por cada fabricante, las que normalmente se encuentran declaradas en la documentación que acompaña a los kits de reactivos y que serán las referidas y utilizadas en la presente guía técnica.

En resumen, validar implica evaluar el desempeño de un procedimiento de medida para demostrar que ese desempeño analítico es consistente con las especificaciones que se han definido, basados en el uso previsto para dicha prueba y es realizado por el fabricante. Mientras que verificar, es demostrar que el procedimiento de medida implementado, puede obtener un desempeño analítico del procedimiento de medida comparable al que obtuvo el fabricante al momento de su validación.

La verificación, debe ser capaz de demostrar: a) que el desempeño analítico de un determinado método, bajo las condiciones locales del laboratorio que realiza la prestación, es comparable a lo declarado por el fabricante, y b) que el procedimiento cumple con los requisitos seleccionados por el laboratorio para el

uso esperado. La selección de “Requisitos de Calidad” o su equivalente “Especificaciones de Desempeño Analítico”, permite definir un criterio cuantitativo del error máximo permitido para un procedimiento de medida, y al mismo tiempo mantenga la capacidad de discriminar entre los niveles de decisión médica.

Cuando el laboratorio utiliza un procedimiento de medida validado, sin introducir modificaciones a lo indicado por los fabricantes, se recomienda realizar una verificación independiente, esto es: ejecutada por el personal del laboratorio que utilizará el método en las condiciones de operación de rutina local, asegurándose que se logrará el rendimiento requerido según lo especificado por el fabricante del método para el uso previsto de los resultados del examen. Si los parámetros de desempeño no están disponibles, el laboratorio podrá solicitarlos al fabricante (se sugiere considerar éste requisito en la licitación de reactivos), ya que se debe tener en cuenta que no se puede verificar lo que no ha sido validado previamente. Cuando el laboratorio decide abordar parámetros que el fabricante no ha declarado, debe recurrir a protocolos adicionales.

El laboratorio deberá cumplir con las propiedades de validación de un procedimiento de medida cuando realiza modificaciones esenciales a los procedimientos de medida establecidos por el fabricante (método validado) o cuando se aplica fuera del alcance del uso especificado por el fabricante. Cambiar el uso previsto es usar una prueba de screening para diagnóstico o usarlo para diferentes tipos de pacientes que no están dentro del uso indicado en el inserto del fabricante o cambiar el tipo de muestra en la cual se procesa la medición y no esté validado previamente. Tal es el caso, por ejemplo, cuando el laboratorio implementa una prueba bioquímica o hematológica en líquidos biológicos en que el fabricante no lo ha declarado en el inserto. Otra situación es cuando se utilizan metodologías de desarrollo propio (elaborados “*in house”*).

Los parámetros recomendados a incluir en un protocolo de validación son los siguientes:

- Precisión.
- Veracidad.
- Linealidad en el rango reportable (límites superior e inferior).
- Límite de detección o sensibilidad analítica.
- Límite de cuantificación.
- Especificidad analítica (interferentes).
- Intervalo de referencia.
- Incertidumbre.

Con relación a los parámetros que deben verificarse por parte del laboratorio, existen distintas fuentes que orientan en la selección de los parámetros más relevantes, tales como los de organismos de acreditación internacionales, recomendaciones de organizaciones profesionales, publicaciones científicas, entre otros.

La presente guía, recomienda verificar, al menos, los siguientes parámetros para los métodos cuantitativos:

- Precisión:
    - Repetibilidad de medida.
    - Precisión intermedia.
- Veracidad (estimación del sesgo).
- Linealidad o rango reportable.

Tal como se mencionó anteriormente, un parámetro que no ha sido especificado por el fabricante, no puede ser verificado por el laboratorio. En este sentido, existen algunos procedimientos cuyos niveles de decisión médica están en bajas concentraciones por lo que, debido a su relevancia, el fabricante declara el límite de cuantificación, el cual también debería verificarse.

Si se realiza el protocolo para realizar la verificación, se recomienda iniciar la verificación del procedimiento de medida con el protocolo de linealidad, debido a que, en esta etapa, se puede contar con evidencia objetiva de errores potenciales (mixto, constante o proporcional), que, de estar presentes, deberán corregirse previo a la verificación de la precisión y la veracidad. Es importante mencionar la gran importancia que adquieren además los procesos de calibración y la estandarización necesaria.

Pueden verificarse parámetros adicionales, mediante guías específicas especialmente en áreas especializadas de laboratorio o con fines experimentales.

En la reunión consenso de la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFQM) Milán -2014, se revisó el acuerdo de la conferencia de Estocolmo, para simplificar la jerarquía de las especificaciones de las prestaciones analíticas, en tres modelos. Ref. 23:

- Modelo 1: verificación Basada en el efecto del desempeño analítico sobre los resultados clínicos. El modelo es útil cuando existe un fuerte vínculo entre la prueba de laboratorio, la toma de decisiones y los resultados clínicos, ya que se centra en la influencia de éstos en los pacientes. Como es el caso de algunos marcadores tumorales.

- Modelo 2: verificación Basada en los componentes de variabilidad biológica de los mensurando. Es un modelo, ampliamente difundido, sus especificaciones se encuentran en: http://www.westgard.com/ y http://www.seqc.es/ de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). El modelo intenta minimizar la relación entre el "ruido analítico" y la señal biológica y por su naturaleza, puede diferir entre distintos grupos de pacientes. La interpretación de éstos requisitos es: Óptimo (más desafiante), Deseable y Mínimo (menos desafiante).

- Modelo 3: verificación Basada en el estado del arte. Está orientado a definir las especificaciones de desempeño teniendo en cuenta el promedio logrado en el mercado, generalmente a partir de la participación en Esquemas de Evaluación Externa de la calidad (por sus siglas en inglés, EQA). Una crítica que se ha planteado a este modelo es que al no tener en cuenta las consideraciones clínicas, puede o no cumplir las necesidades desde ese punto de vista.

En caso de ser necesario, en el Anexo 1 se encuentran las principales fuentes de información para obtener las especificaciones, también llamados "Requisitos de Calidad" de uso más frecuente en el laboratorio clínico.

RECOMENDACIONES PRELIMINARES AL DESARROLLO DE LAS PRUEBAS DE VERIFICACIÓN:

Previo a la realización de los ensayos de verificación de cualquiera de los parámetros de desempeño, es necesario contar con ciertas condiciones que influyen sustancialmente en el éxito de los experimentos. Ref. 5.

- Calificación de instalación y operación del equipo o plataforma analítica, incluido un entrenamiento efectivo para la familiarización de los usuarios tanto con el equipo como con el procedimiento de medida.
- Comprobar el correcto estado de funcionamiento del equipo que incluya registros de mantención preventiva/reparativa y los correspondientes manuales que describe el "uso a nivel de usuario".
- Seguir las instrucciones de uso para equipamiento y reactivos.
- Utilizar micropipetas verificadas en su calibración para la reconstitución del material de control y manipulación de calibradores. De preferencia, este material volumétrico debe ser de uso exclusivo.
- En lo posible, usar materiales de control en concentraciones cercanas a los niveles de decisión clínica.
- Seguir el esquema de control interno de la calidad recomendado por el fabricante durante el periodo en que aplique el protocolo de verificación, sobre todo en los contadores hematológicos, dadas las particularidades del material control.

Una vez consideraciones las recomendaciones preliminares, aplicar un protocolo de verificación de las especificaciones de los procedimientos de medida, por ejemplo, el publicado por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI). La siguiente tabla reúne los parámetros críticos frecuentemente utilizados para los métodos cuantitativos y los respectivos protocolos CLSI:

Parámetros de procedimientos de medida cuantitativos	Protocolos de Evaluación CLSI
Precisión y Veracidad	EP 15 User verification of performance for precision and trueness (ambos parámetros un protocolo). EP 09 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples (para estimar el sesgo/veracidad).
Linealidad- Intervalo de medición	EP 06 Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures.
Límites blanco, detección	EP 17 Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation.
Intervalo de referencia	EP 28 Verification of Reference Intervals in the Medical Laboratory Implementation Guide.

Si bien existen distintas propuestas para evaluar los parámetros de precisión, veracidad, linealidad, límite de cuantificación y de detección, entre otros, para los propósitos de esta guía se describirá la recomendada por CLSI, EP 15-A3 "*User verification of performance for precision and trueness*" y EP 06-A2 *"Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures"*. A continuación, se detallan los pasos a seguir:

1. PRECISIÓN.

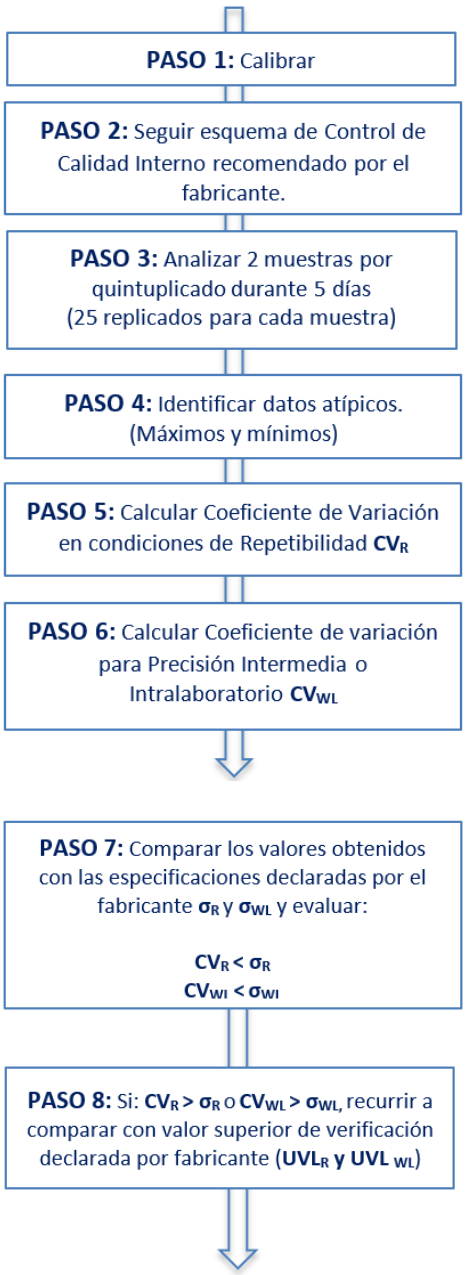
La evaluación de la precisión se realiza en dos condiciones:

- Precisión en condiciones de repetibilidad o comúnmente llamada precisión intracorrida o intraserie (intraserial), lo cual significa que se reúnen las siguientes características:
  - ✓ El mismo procedimiento de medida.
  - ✓ El mismo laboratorio.
  - ✓ El mismo equipo.
  - ✓ El mismo operador.
  - ✓ El mismo reactivo (lote/ envase) y la misma calibración.
  - ✓ Repeticiones en un intervalo corto de tiempo (dentro de una misma corrida analítica).

- Precisión en condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio, es decir, precisión dentro del laboratorio durante un tiempo prolongado, en donde están dadas las siguientes situaciones:
  - ✓ El mismo procedimiento de medida.
  - ✓ El mismo laboratorio.
  - ✓ El mismo equipo.
  - ✓ El mismo operador o no.
  - ✓ Distintos lotes de reactivos / varias calibraciones.
  - ✓ Repeticiones en un intervalo de tiempo recomendable de 5 días.

Se recomiendan 5 días, preferentemente consecutivos, para recoger las variables que habitualmente generan dispersión como: cambios de lote de reactivos, calibraciones, cambios en las condiciones ambientales, mantenimientos y reparaciones de equipos.

El modelo de verificación CLSI EP15-A3, permite utilizar las especificaciones de desempeño aportadas por el fabricante. En el esquema detallado a continuación, se muestra de manera secuencial el protocolo de verificación de la precisión (CLSI EP15-A3):



1.1 Paso 1. Calibrar.

Realizar calibración del método a verificar, de acuerdo a las instrucciones indicadas por el fabricante, teniendo en cuenta las consideraciones preliminares descritas anteriormente, ya que constituyen una base metrológica importante en el inicio del protocolo de verificación.

1.2 Paso 2. Seguir esquema de Control de Calidad Interno.

Una vez realizada la calibración, aplicar el esquema de control de calidad interno recomendado por el fabricante e implementado por el laboratorio.

1.3 Paso 3. Realizar replicados de las muestras.

Se analizan dos muestras (Ej. nivel normal y nivel patológico), por quintuplicado durante 5 días, obteniendo un total de 25 replicados por cada nivel. Ver anexo 5

Se debe tener en cuenta el tipo de material a utilizar en el protocolo EP15-A3, que recomienda aquel que está más próximo o represente el nivel de decisión médica, rangos de referencia o niveles normal y patológico. Además, es importante tener disponible la información del error estándar del valor asignado del material utilizado (se_{RM}). En la medida de lo posible, buscar el material con menor incertidumbre (se_{RM}) asociada a la asignación del valor verdadero. Si no estuviese declarado por el fabricante el error estándar del valor evaluado y no se dispone de información para calcularlo, se asume como cero (0), tal es el caso de materiales de control de calidad interno para los cuales el fabricante, raramente declara la información de la incertidumbre asociada al valor asignado o rango esperable. En la siguiente tabla adaptada desde el protocolo CLSI EP15, se indica el tipo material recomendado para utilizar en el protocolo de verificación:

Tipo de material	Valor Asignado o Valor evaluado (TV)	Error estándar del valor asignado (incertidumbre estándar) (se_{RM})
Material de referencia (IFCC, NIST, JCTLM).	Valor asignado en el certificado	U/k, u_c, IC (99 – 95%)
Material de control interno con participación en programa interlaboratorio.	Media acumulada del grupo par de comparación	SDg/ √Ng
Material de programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) o pruebas de aptitud (PT).	Valor asignado por el programa, normalmente media del grupo de comparación (valor asignado por método de referencia o por consenso)	SDg/ √Ng
Materiales comerciales de control interno.	Valor asignado en el inserto	Cero (0) Se asume como cero. (Ref. 2)

Donde:

TV: target value o valor asignado/evaluado.
U: Incertidumbre expandida.
k: Factor de cobertura.
u_c: Incertidumbre combinada.
IC: intervalo de confianza.
SDg: desviación estándar del grupo par de comparación.
Ng: Cantidad de participantes del grupo par de comparación.
se_{RM}: Error estándar del valor asignado.

1.4 Paso 4. Identificar datos atípicos (*outliers*).

Es recomendable realizar el análisis estadístico con todos los datos de los replicados, sin aplicar previamente la prueba de eliminación de valores atípicos. Sólo cuando falle el protocolo, elimine los datos mediante el método de Grubbs. Además, es importante revisar la transcripción de datos y corregir, según corresponda, antes de iniciar el procesamiento de éstos.

El método de Grubbs, considera aceptable hasta 2 datos atípicos en los días de procesamiento de las muestras, por ejemplo, uno por nivel. Si detecta 3 o más datos atípicos, debe repetir el procedimiento y/o contactar al proveedor del kit de reactivo.

En primer lugar, obtener la media y la desviación estándar de los 25 replicados y luego para el desarrollo de la prueba de identificación de posibles valores atípicos y el cálculo de los límites de Grubbs, seguir la fórmula descrita en el **Anexo 2**.

Una vez establecidos los Límites Superior e Inferior de Grubbs, verificar que el valor más bajo y el más alto obtenido entre los 25 replicados, no superen los límites establecidos. Los datos que superen los límites de Grubbs, deben ser excluidos del análisis estadístico, recordando que se aceptan como máximo 2 datos atípicos, ya que, de existir más, se debe repetir todo el protocolo.

1.5 Paso 5. Calcular Coeficiente de Variación en condiciones de Repetibilidad.

Registre los datos de los 25 replicados de cada nivel en hoja de cálculo para obtener las estimaciones para repetibilidad (CV_R). Siga el siguiente esquema **(Anexo 5)**:

Repeticiones	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Réplica 1					
Réplica 2					
Réplica 3					
Réplica 4					
Réplica 5					

Para obtener el Coeficiente de variación en Condiciones de Repetibilidad se pueden utilizar dos vías, a través de la prueba de ANOVA de un Factor para la obtención de la varianza o a través de una hoja Excel que estima el promedio de cada varianza. Esta estimación es necesaria para la obtención del %CV.

1.6 Paso 6. Calcular Coeficiente de Variación en condiciones de Precisión Intermedia o Intralaboratorio.

A partir de los cálculos aplicados mediante la prueba de ANOVA de un Factor, también se obtiene el Coeficiente de Variación en condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio (CV_{WL}). **Ver Anexo 5.**

1.7 Paso 7. Comparar y evaluar los resultados obtenidos con las especificaciones declaradas por el fabricante.

Luego de obtener los coeficientes de variación en condiciones de repetibilidad (CV_R) y de precisión intermedia (CV_{WL}), comparar con las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante en las mismas condiciones de repetibilidad (σ_R) y de precisión intermedia (σ_{WL}):

- Si $CV_R < \sigma_R$, se puede afirmar que se acepta la verificación en condiciones de repetibilidad.
- Si $CV_R > \sigma_R$, en este caso comparar con el valor superior de verificación para repetibilidad declarada por el fabricante (UVL_R).

1.8 Paso 8. Comparación con el Valor Superior de Verificación (UVL, por sus siglas en inglés).

Cuando el CV_R o CV_{WL} son mayores a las declaradas por el fabricante, se efectúa el cálculo del valor o límite superior de verificación (UVL), mediante la prueba F (**Ver Anexo 3**) y depende de los grados de libertad y de la cantidad de muestras. Los grados de libertad se pueden obtener de distintas formas para los experimentos de precisión, incluido el uso de tablas. El Factor F obtenido, se multiplica por la especificación del fabricante, tanto para repetibilidad como para precisión intermedia, obteniendo así el Límite Superior de Verificación. Esta es una evaluación con un intervalo más amplio y que mantiene utilidad del punto de vista clínico.

- Si $CV_R \leq UVL_R$ se acepta la verificación en condiciones de repetibilidad, en caso contrario, se rechaza.
- Si $CV_{WL} \leq \sigma_{WL}$ se acepta la verificación en condiciones de precisión intermedia.
- Si $CV_{WL} > \sigma_{WL}$ debe recurrir a comparar con el valor superior de verificación para precisión intermedia declarada por el fabricante (UVL_{WL}). Si $CV_{WL} \leq UVL_{WL}$ se acepta la verificación en condiciones de precisión intermedia, en caso contrario, se rechaza.

Cuando ambas verificaciones han sido rechazadas, se sugiere evaluar si se ha omitido algún paso previo o un procedimiento fuera de lo recomendado, en ese caso repetir el estudio completo y/o contactar al proveedor.

La siguiente tabla resume los criterios para aceptar o rechazar la verificación de la precisión por el usuario en condiciones de repetibilidad y de precisión intermedia:

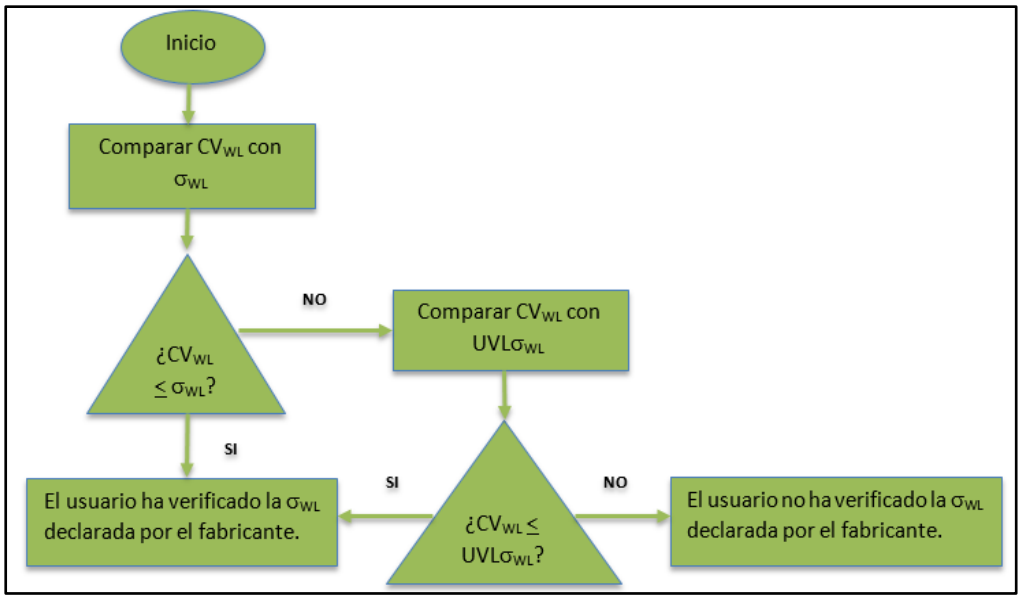
Requisito	Conclusión de la verificación por parte del usuario
CV_R (laboratorio) $\leq \sigma_R$ (fabricante)	Verificación en condiciones de repetibilidad aceptada.
CV_{WL} (laboratorio) $\leq \sigma_{WL}$ (fabricante)	Verificación en condiciones de precisión intermedia aceptada.
CV_R (laboratorio) $\leq UVL_R$ (fabricante)	Verificación en condiciones de repetibilidad aceptada.
CV_{WL} (laboratorio) $\leq UVL_{WL}$ (fabricante)	Verificación en condiciones de precisión intermedia aceptada.
CV_R (laboratorio) $\geq UVL_R$ (fabricante)	Verificación en condiciones de repetibilidad rechazada.

CV_{WL} (laboratorio) ≥ UVL_{WL} (fabricante)	Verificación en condiciones de precisión intermedia rechazada.

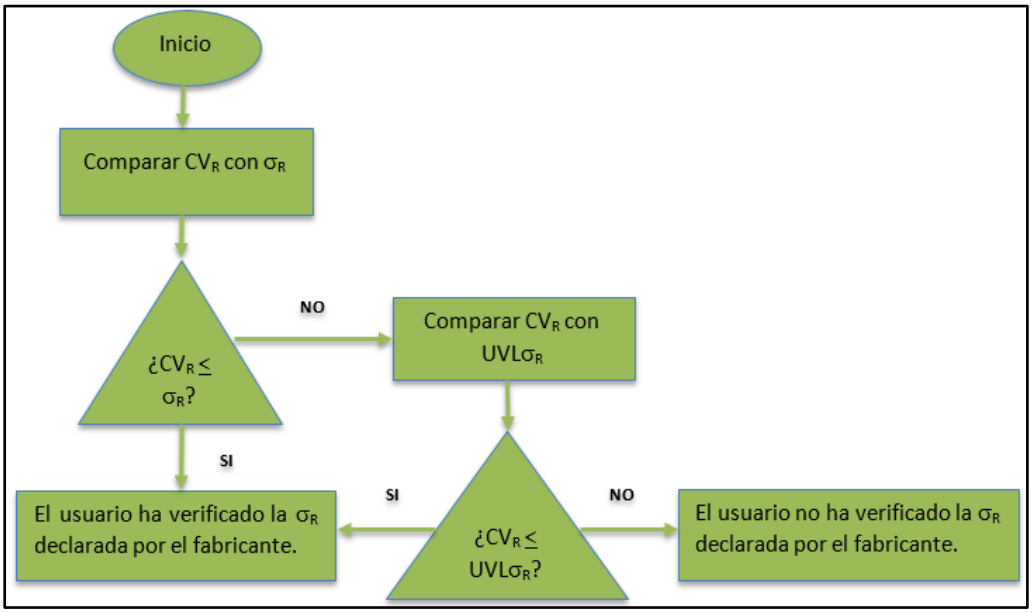
Adaptado del protocolo CLSI, EP15- A3.

Para facilitar la comprensión, también se puede resumir la interpretación estadística de la precisión intermedia o intralaboratorio (CV_{WL}) y la precisión intracorrida o repetibilidad (CV_R) con los siguientes flujogramas:

Flujograma para la interpretación estadística de la **Precisión intralaboratorio (CV_{WL})**:



Flujograma para la interpretación estadística de la **Repetibilidad (CV_R)**:



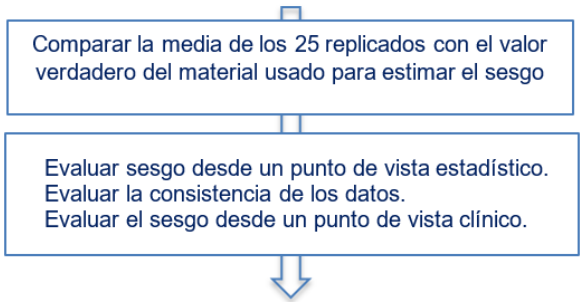
2. VERACIDAD.

La veracidad corresponde al grado de concordancia entre la media de un gran número de resultados y el valor verdadero como referencia, de esta forma el laboratorio verifica la veracidad que alcanza el procedimiento de medida "bias" o "sesgo" (error sistemático) mediante comparaciones, comúnmente con el valor asignado de un programa de evaluación externa. Ref. 22.

Cuando el laboratorio cuenta con un procedimiento verificado previamente, lo puede utilizar como referencia, comparándolo con uno nuevo que desea implementar, mediante el uso de muestras de pacientes (CLSI, EP 09, *"Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples")*. Sin embargo, para estimar el sesgo utilizando el método de regresión lineal y el IC95% de las diferencias, es necesaria una buena correlación R > 0,975.

El uso de materiales de control interno de calidad, es apropiado si cuentan con valores asignados. Con menor frecuencia, también es posible disponer del valor verdadero a partir de materiales de referencia certificados, o bien si se ha establecido un valor de referencia en base a otro método de medición. Otra forma de verificar la veracidad es mediante la recuperación de valores esperados de materiales de referencia ensayados previamente.

Los pasos para efectuar el protocolo de verificación de la veracidad (CLSI EP15-A3) consisten en comparar la diferencia que existe entre el valor evaluado del material utilizado (mejor estimación del valor verdadero) y el valor que obtiene en la media de los 25 replicados, tal como se muestra en el esquema a continuación, con el desarrollo del protocolo de verificación de la veracidad (CLSI EP15-A3).



Al igual que en el procedimiento de verificación de la precisión y, dado que los datos de los replicados también pueden ser utilizados para la verificación de veracidad, es relevante la selección del tipo de material. De preferencia se deben utilizar materiales de concentraciones próximas a los niveles de decisión médica o límites de referencia o, cercanas a los rangos normal y patológico. En la medida de lo posible, buscar el material con la menor incertidumbre (se_{RM}) asociada a la asignación del valor verdadero. Si no estuviese declarado por el fabricante el error estándar del valor evaluado y no se dispone de información para calcularlo, se asume como cero (0), tal es el caso de materiales de control de calidad interno para los cuales el fabricante, raramente declara la información de la incertidumbre asociada al valor asignado o rango esperable. En la siguiente tabla (CLSI EP15-A3), se recomiendan los materiales que de preferencia son usados para llevar a cabo el protocolo de verificación:

Tipo de material	Valor Asignado o Valor evaluado (TV)	Error estándar del valor asignado (incertidumbre estándar) (se_{RM})
Material de referencia (IFCC, NIST, JCTLM).	Valor asignado en el certificado	U/k, u_c, IC (99 – 95%)
Material de control interno con participación en programa interlaboratorio.	Media acumulada del grupo par de comparación	SDg/ √Ng
Material de programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) o pruebas de aptitud (PT).	Valor asignado por el programa, normalmente media del grupo de comparación (valor asignado por método de referencia o por consenso)	SDg/ √Ng
Materiales comerciales de control interno.	Valor asignado en el inserto	Cero (0) Se asume como cero. (Ref. 2)

Donde:

TV: target value o valor asignado/evaluado.
U: Incertidumbre expandida.
k: Factor de cobertura.
u_c: Incertidumbre combinada.
I_C: intervalo de confianza.
SDg: desviación estándar del grupo par de comparación.
Ng: Cantidad de participantes del grupo par de comparación.
se_{RM}: Error estándar del valor asignado.

2.1 Paso 1. Calcular media ($\bar{x}$) y error estándar ($se_{\bar{x}}$).

Con los mismos 25 datos del experimento anterior de precisión, se calcula la media ($\bar{x}$) y error estándar de la media ($se_{\bar{x}}$). Previamente se deben definir los pasos a seguir, generando los intervalos para el TV, lo que explicará la secuencia de cálculos. Ver Anexo 5

$$se_{\bar{\bar{x}}} = \sqrt{\frac{1}{nRun}\left[s_{WL}^2 - \left(\frac{nRep-1}{nRep}\right)s_R^2\right]}$$

Donde:

$\bar{\bar{x}}$: media de todos los resultados obtenidos para una muestra en el estudio.
S_{WL}: desviación estándar intralaboratorio (condiciones de precisión intermedia).
S_R: desviación estándar en condiciones de repetibilidad.
nRun: Número o cantidad de corridas analíticas (ejemplo nRun=5)
nRep: Número de replicados por día o por corrida.

Mediante la prueba de análisis estadístico de varianzas (ANOVA de un factor) se puede calcular la media de los 25 replicados y su desviación estándar, luego se calcula el error estándar del valor evaluado (se_{RM}) y el error estándar de la gran media (se_x), con los cuales se obtiene el error estándar combinado (se_c), dato necesario para determinar el intervalo de verificación del valor evaluado.

Si se identificaron datos atípicos entre los replicados, se puede utilizar la tabla ANOVA para obtener el valor de nRep.

En base al protocolo clásico, el valor de nRep: n_0

5 corridas analíticas		
N	Factor Crítico Grubbs con un 99% IC	n_0
23	3,087	4,565
24	3,112	4,792
25	3,135	5

Los grados de libertad de la estimación de la media de los replicados se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$df\,\bar{x} = nRun - 1$$

Si conoce la desviación estándar en condiciones de precisión intralaboratorio (S_{WL}) y los grados de libertad para la media (df_x), se puede calcular se $\bar{x}$ con la siguiente fórmula:

$$se_{\bar{x}} = s_{WL} \,/\, \sqrt{df_{\bar{x}} + 1}$$

Si el material a utilizar proviene de la participación en programas de evaluación externa de la calidad, la incertidumbre o error estándar asociado a la estimación del valor asignado (TV), que en este caso corresponde a la media robusta del grupo de comparación, se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$se_{RM} = \frac{SD_{RM}}{\sqrt{N_{lab}}}$$

Donde:

SD_{RM}: desviación estándar robusta del grupo de comparación.

N_{lab}: cantidad de laboratorios que forman parte del grupo de comparación.

Nota: Si se usa estadística robusta (Ej. Usada en PEEC del Instituto de Salud Pública de Chile), mediante Algoritmo A según Norma ISO 13.528:2022, la fórmula para calcular el error estándar del valor asignado por consenso, se multiplica por el factor 1,25.

Si el material a utilizar corresponde a controles de calidad interno de primera o tercera opinión con valor asignado para el procedimiento de medida y no se cuenta con la información para calcular su error estándar (incertidumbre), se asume como cero (0).

$$se_{RM} = 0$$

Es necesario tener en cuenta que el valor asignado es un valor probable incluido, dentro de un intervalo de confianza, cuya amplitud está directamente relacionada con su incertidumbre (se_{RM}) y en cuanto más pequeña sea esta, más confiable será el valor asignado.

2.2 Paso 2. Estimar el Intervalo de Verificación (IV).

Para estimar este intervalo de verificación, se requiere calcular los grados de libertad combinados para el valor evaluado. Ver anexo 5

La estimación del Intervalo de verificación (IV) del valor evaluado (TV) con un 95% de confianza, puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$IV = TV +/- (m * se_c)$$

Donde:

IV: intervalo de verificación.

TV: target value (valor evaluado o mejor estimación del valor verdadero).

m: múltiplo *t student* para un intervalo de confianza de 95% dependiente de la cantidad de muestras y dfc (grados de libertad combinados).

se_c: error estándar combinado.

$$IV = TV +/- (t_{prob.,dfc} * se_c)$$

El error estándar combinado se calcula a partir del error estándar del valor asignado y del error estándar de la media, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$se_c = \sqrt{se_{\bar{X}}^2 + se_{RM}^2}$$

En los casos en que el error estándar del valor evaluado $se_{RM} = 0$, como ocurre para los materiales de control de calidad de primera o tercera opinión con valor asignado, donde se asume el valor cero, la ecuación queda:

$$se_c = se_{\bar{X}}$$

Los grados de libertad combinados (df_c) se obtienen a partir de la siguiente ecuación de *Satterthwaite*:

$$df_c = \frac{se_{\bar{X}}^2 + se_{RM}^2}{\frac{se_{\bar{X}}^4}{df_{\bar{X}}} + \frac{se_{RM}^4}{df_{RM}}}$$

En los casos en que $se_{RM} > 0$ y los grados de libertad son desconocidos, la ecuación queda simplificada:

$$df_c = df_{\bar{X}} * \left(\frac{se_c}{se_{\bar{X}}}\right)^4$$

Si las muestras provienen de la participación en programas de evaluación externa, los grados de libertad combinados se obtienen con las tablas para protocolo de 5 días:

5 corridas analíticas		
N	Factor Crítico Grubbs con un 99% IC	n_0
23	3,087	4,565
24	3,112	4,792
25	3,135	5

Para ingresar en la tabla y obtener los grados de libertad combinados, se requieren conocer la cantidad de laboratorios que forman parte del grupo (N_{RM}) y tau que corresponde al cuociente entre el error estándar del valor asignado (se_{RM}) y el error estándar de la media ($se_{\bar{X}}$). Ver Anexo 3.

Para definir los límites superior e inferior del intervalo de verificación del valor evaluado (TV), se calcula a partir de las siguientes ecuaciones:

$$Límite\ superior_{IV} = TV + \left(t_{prob.,dfc} * se_c\right)$$

$$Límite\ inferior_{IV} = TV - \left(t_{prob.,dfc} * se_c\right)$$

2.1 Paso 3. Evaluar la veracidad desde un punto de vista estadístico.

Calculados los límites del intervalo de verificación del valor evaluado, analizar si la media está contenida en él. Cuando la media de los replicados se encuentra dentro del rango, se puede concluir que el sesgo no es estadísticamente significativo y, por tanto, es aceptable para el procedimiento de medida; Si la media no está contenida en el intervalo, debido a una diferencia significativa, es decir, existe un sesgo estadísticamente significativo entre el valor evaluado y la media de los replicados, no implica necesariamente un rechazo, ya que se requiere evaluar esta diferencia y su impacto a nivel clínico, considerando el requisito de calidad seleccionado por el laboratorio para el procedimiento de medida. Ver Anexo 5

2.2 Paso 4. Evaluar la consistencia de los datos.

Para demostrar que la precisión y cantidad de replicados son suficientes para detectar si el sesgo excede los límites, se compara el error sistemático máximo permitido (SEa) con la incertidumbre combinada (U_C), que es la mitad del intervalo de verificación que se calculó para el valor asignado.

$$Uc = \frac{Intervalo\ de\ verificación}{2}$$

Donde:

U_c = incertidumbre combinada (mitad del intervalo de verificación del valor asignado).

$$Uc = \frac{límite\ superior\ IV - límite\ inferior\ IV}{2}$$

Así, cuando la incertidumbre combinada (U_C) es menor que el error sistemático máximo permitido (SEa), será factible detectar cuando el sesgo exceda el máximo permitido. Es decir, el procedimiento de verificación de la veracidad cuenta con datos suficientes y consistentes para detectar un sesgo significativo, en base al requisito de calidad seleccionado para el procedimiento de medida.

$$Uc \leq SEa$$

Por el contrario, si la incertidumbre combinada (U_c) es mayor al SEa, no es posible detectar un sesgo significativo desde un punto de vista estadístico. Por consiguiente, no se debe continuar con la evaluación del sesgo.

2.3 Evaluar el sesgo desde un punto de vista clínico. Ver Anexo 5

La etapa anterior, permite demostrar si el sesgo es o no significativo, desde un punto de vista estadístico. Si esto no se cumple, se recomienda evaluar el sesgo desde un punto de vista clínico (Ref. 1). En este caso, el sesgo se debe enfrentar con el error sistemático máximo permitido (SEa), el cual representa la proporción del requisito de calidad que hemos asignado, generalmente 50% (0,5 ETa). Esto con el propósito de contar con un criterio sobre qué magnitud de error, podemos permitir al procedimiento para no invalidar la utilidad clínica de sus resultados. Por lo general se asigna al error sistemático un 50% del requisito de la calidad seleccionado. Este modelo de presupuesto de error ("supuesto error" o *"Budget error"*) asigna un 25% del requisito de calidad al error aleatorio y el sugerido en ésta guía. Otro modelo alternativo (menos utilizado), pero más realista, como el que asigna al error sistemático y al error aleatorio un 25% a cada uno. El sesgo calculado para el procedimiento de medida no debería superar dicho presupuesto de error, en tal caso, se puede afirmar que la veracidad ha sido verificada, ya que el sesgo es aceptable para el procedimiento de medida. Si el sesgo obtenido es mayor que el presupuesto de error del requisito de la calidad asignado al error sistemático, la verificación de la veracidad se rechaza, con lo cual el laboratorio deberá contactar al proveedor del kit reactivo.

Estimación del sesgo en unidades de concentración (Sesgo $_c$) o en porcentaje (Sesgo $_{\%}$):

$$\text{Sesgo}_c = X - TV$$

$$\text{Sesgo}_{\%} = \frac{\bar{x} - TV}{TV} x^{100}$$

Donde:

$\bar{x}$ = media de los resultados de la serie.

TV = Target value o valor asignado.

La interpretación de los resultados se realiza comparando los resultados en las mismas unidades, en concentración o en porcentaje. Por tanto, si el sesgo es menor o igual al error sistemático máximo permitido, significa que es aceptable para el procedimiento de medida. Por el contrario, si el sesgo resulta ser mayor que el error sistemático máximo permitido, se concluye que no ha sido posible demostrar un sesgo aceptable y es necesario recurrir al proveedor del kit reactivo.

Sesgo	Evaluación del Sesgo
Sesgo ≤ ESa	Sesgo no significativo desde un punto de vista clínico.

Sesgo > ESa	Sesgo es significativo desde un punto de vista clínico.

Adaptado del protocolo CLSI EP 15-A3.

Finalmente, se han reunido tres puntos de vista para la evaluación de la veracidad del procedimiento de medida, cuya aceptación o rechazo se resumen en la siguiente tabla:

Evaluación de la veracidad	Punto de vista estadístico	Datos suficientes y consistentes	Punto de vista clínico
Verificación aceptada	Aceptada	Aceptada	Aceptada
Verificación aceptada	Rechazada	Aceptada	Aceptada
Verificación rechazada	Aceptada	Aceptada	Rechazada
Verificación rechazada	Rechazada	Rechazada	Rechazada

Adaptada del protocolo CLSI EP 15-A3.

3. LINEALIDAD.

La linealidad o rango reportable es la capacidad de un método para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en una muestra. Este parámetro de desempeño es reportado por los fabricantes en los insertos de los kits reactivos, determinando los valores de los límites inferior y superior del rango reportable a lo largo del cual serán informados los resultados de pacientes.

El "rango reportable" es el rango de los valores de un procedimiento analítico sobre el cual el laboratorio puede establecer o verificar la exactitud del instrumento o de la respuesta de las mediciones del sistema analítico, generalmente, se habla del rango lineal de trabajo.

El laboratorio debe confirmar los valores de linealidad reportados por el fabricante, mediante evidencia objetiva de un comportamiento lineal, donde los resultados del examen más bajos y más altos son confiables y pueden ser informados, tal como ocurre en los analizadores automáticos, en donde, por ejemplo, si se utiliza una "calibración de dos puntos", como ocurre en algunos autoanalizadores, un calibrador puede considerar un punto cero y otro punto como referencia a lo largo del rango reportable.

El protocolo CLSI EP6-A2 "*Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures*", proporciona los lineamientos para validar y verificar la linealidad. La verificación requiere un estudio más pequeño y menos riguroso que el que se requiere para la validación; siendo las principales diferencias el tipo y la cantidad de muestras, y la cantidad de replicados a medir de cada muestra.

Esta guía proporciona los lineamientos para la verificación de la linealidad en un intervalo de concentración específico, en relación con un criterio técnico dado para la desviación de la linealidad tolerable (ADL por sus siglas en inglés de "*Assessing Deviations from Linearity*").

El enfoque, involucra mediciones por duplicado de un mínimo de 5 muestras con concentraciones que abarcan el intervalo lineal declarado, los resultados son entonces comparados con los valores predictivos de las muestras, establecidos por medio del análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderados y la ADL contra el criterio de aceptación.

El intervalo de linealidad es establecido por los fabricantes de los procedimientos de medida y verificado por los usuarios de estos procedimientos. Los fabricantes y los usuarios deben establecer una desviación de la linealidad tolerable o ADL basada en los usos médicos del procedimiento de medida, establecido como el 50% del error total aceptable del requisito de calidad.

Por lo general, un laboratorio verifica la linealidad cuando incorpora un nuevo procedimiento de medida o como parte de un programa continuo de aseguramiento de la calidad.

Para verificación de la linealidad, se deben seguir los siguientes pasos:

3.1 Paso 1. Seleccionar los materiales para verificar la linealidad.

Utilizar materiales de concentraciones conocidas, los que pueden ser obtenidos desde tres fuentes:

- Del fabricante del procedimiento de medida.
- Del propio laboratorio (de preferencia muestras de pacientes, previamente valoradas).
- De programas de control externo o ensayos de aptitud.
- Sets de materiales de linealidad comerciales listos para uso.

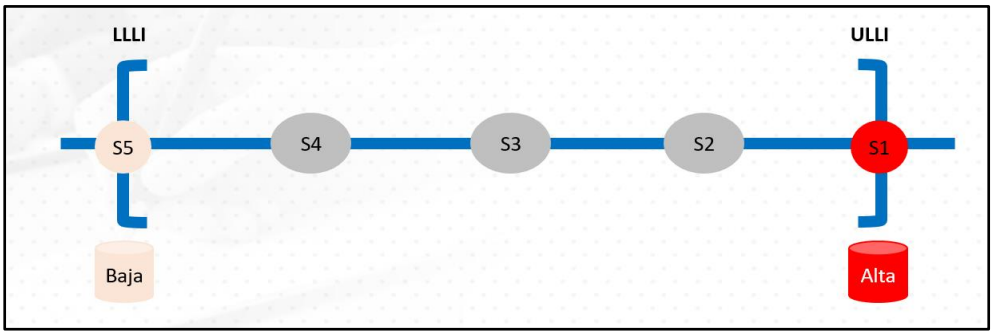
3.2 Paso 2. Preparación del panel para linealidad. Ver anexo 6.

Se necesitan como mínimo 5 muestras para realizar el estudio de verificación de linealidad.

Nota: Es importante la precisión y exactitud del material volumétrico a utilizar para la preparación de las diluciones.

El volumen de las muestras debe ser suficiente para llevar a cabo al menos 2 mediciones en cada una. Cuando las muestras son suministradas por el fabricante o de tercera opinión, generalmente valorados o con valores asignados. Sin embargo, basta que el laboratorio conozca la concentración relativa de las muestras. Se puede realizar con un pool de muestras de pacientes de nivel bajo y otro de nivel alto, dentro del intervalo de medición.

Idealmente, las concentraciones de las muestras (S de *sample* o muestra en inglés) alta y baja deben coincidir con el Límite inferior del intervalo de linealidad (LLLI) y el Límite superior del intervalo de linealidad (ULLI), como muestra la imagen a continuación:



Adaptado del protocolo CLSI EP 06-A2.

Es esencial que las muestras obtengan resultados numéricos explícitos durante el estudio de verificación de la linealidad, así, la elección de las muestras (alta y baja) depende del intervalo durante el cual el procedimiento de medida devuelve este tipo de resultados.

En procedimientos de medida donde no sea posible obtener resultados numéricos explícitos más allá del intervalo de medida analíticos (cuyos límites son LLoQ y ULoQ, límite inferior y superior de cuantificación, respectivamente), las muestras alta y baja elegidas deben tener concentraciones lo más cercanas posibles a dichos límites, pero ajustadas hacia adentro lo suficiente para evitar resultados expresados como "mayor que" o "menor que" en una concentración base.

3.3 Paso 3. Desviación permitida de la linealidad.

El criterio para la desviación de la linealidad tolerable o ADL puede ser dependiente de la concentración. Se adecúa con la idea de que, para la linealidad, la trayectoria relevante es aquella línea recta que pasa a través de "cero" y los resultados de las muestras del procedimiento de medida son directamente proporcionales al valor verdadero del mensurando en la muestra, el cual se representa como la media de los resultados del coeficiente de determinación (R^2) de la muestra ≈ k (valor verdadero del mensurando).

Determinar las ADL corresponde a un paso crítico en la verificación de la linealidad, ya que es un componente del error sistemático, la ADL no debe ser mayor que una fracción del sesgo permitido, aunque no hay relación consistente entre la ADL y el error total permitido (ETa%). Es inusual que la ADL sea superior al 50% del ETa%; las ADL altas, como un nivel que supera el 50% de ETa%, debe ser documentada mediante una justificación explícita.

La ADL debe especificarse en un formulario aplicable a cada una de las muestras. Dependiendo del procedimiento de medición o del mensurando y el uso clínico previsto de la prueba la ADL puede ser un valor fijo constante, en unidades apropiadas para el mensurando (por ejemplo 0,3 ng/L) o un valor relativo (por ejemplo 6%).

3.4 Paso 4. Coeficiente de variación en la linealidad.

Cuando se necesita más de una corrida para completar todas las mediciones, se recomienda que cada muestra sea representada en cada corrida. Debido al número limitado de muestras y réplicas, no se recomienda realizar pruebas de valores atípicos o de repetibilidad, sin embargo, el laboratorio puede realizar una verificación informal de la integridad de los datos a través de un resumen tabular simple y un diagrama de dispersión de los datos (realizando el cálculo de la media, desviación estándar (SD) y coeficiente de variación (CV%)).

Un pequeño número de grados de libertad de cualquier grupo único, crea una gran cantidad de incertidumbre en la desviación estándar localizada. Para crear una estimación más confiable de la desviación estándar, es necesario un perfil de precisión (modelo lineal de la SD de las réplicas para cada grupo frente al valor medio del mensurando), donde el intercepto es igual a 0 en la recta de regresión.

Normalmente, se asume que un procedimiento de medición tiene CV% relativamente constante a lo largo del intervalo de medición lineal, sin embargo, existe un rango a medida que los valores se aproximan a cero, en el que el CV% comienza a aumentar rápidamente.

Las siguientes tablas indican hasta qué punto las muestras de concentraciones alta y baja, respectivamente, deberían ajustarse hacia adentro (que implica no considerar el extremo cuando el CV% es muy alto), en función de la imprecisión del procedimiento de medida.

Tabla de ajuste para la muestra de concentración alta:

CV% repetibilidad para ULoQ	Concentración de la muestra alta porcentaje por debajo del ULoQ
CV% ≤ 1%	-2%
1% < CV% ≤ 2%	-4%
1% < CV% ≤ 3%	-5%
3% < CV% ≤ 4%	-7%
4% < CV% ≤ 5%	-10%
5% < CV% ≤ 10%	-15%
10% < CV% ≤ 15%	-20%

Tabla de ajuste para la muestra de concentración baja:

CV% repetibilidad para LLoQ	Concentración de la muestra baja porcentaje por debajo del LLoQ
5%	10%
10%	15 a 20%
15%	25 a 30%
20%	30 a 40%

Nota: En el **Anexo 4** se pueden revisar ejemplos gráficos para mejor comprensión de las tablas.

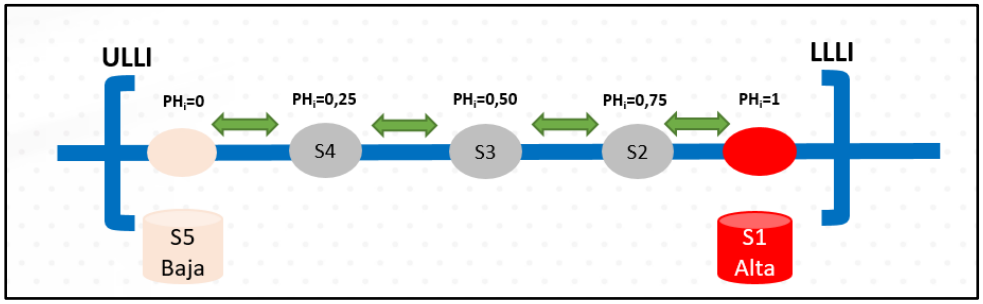
3.5 Paso 5. Muestras intermedias.

Estas muestras pueden ser:

- Suministradas por el fabricante o desde un programa de control externo o de ensayos de aptitud, con concentraciones o proporciones (P) asignadas.
- Preparadas en el laboratorio a partir de una muestra alta y baja. Se recomienda el uso de un esquema de concentraciones equidistantes.

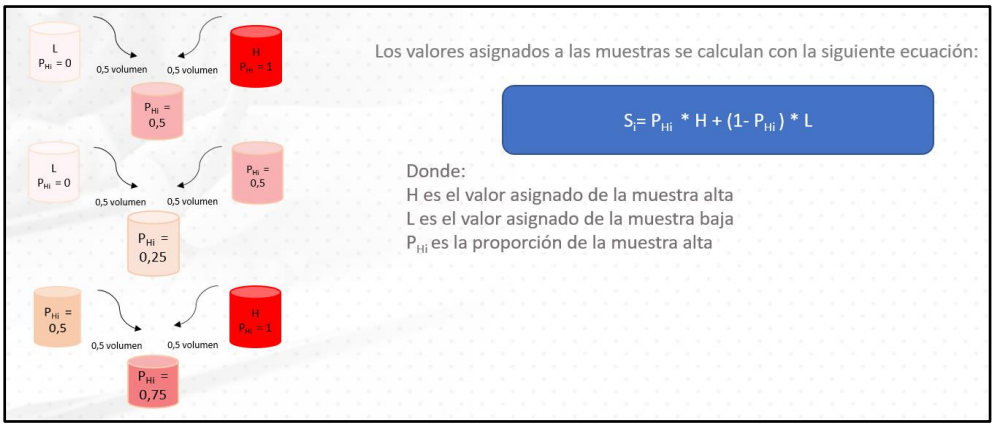
En la siguiente figura se muestra un panel de cinco muestras (S) equidistantes en donde:

- S1 es la muestra alta, cercana al LLLI declarado, cuya P_{Hi} es de 1.
- S5 es la muestra baja, cercana al ULLI declarado, cuya P_{Hi} es de 0.
- S2, S3 y S4 son las muestras intermedias, cuyos P_{Hi} son 0,75; 0,50 y 0,25 respectivamente. P_{Hi} es la proporción de la muestra alta.



Adaptado del protocolo CLSI EP 06-A2.

La forma de preparación recomendada, en este caso, es la mezcla de volúmenes iguales.



Adaptado del protocolo CLSI EP 06-A2.

Para ver un ejemplo de preparación de un panel de linealidad revisar el **Anexo 6.**

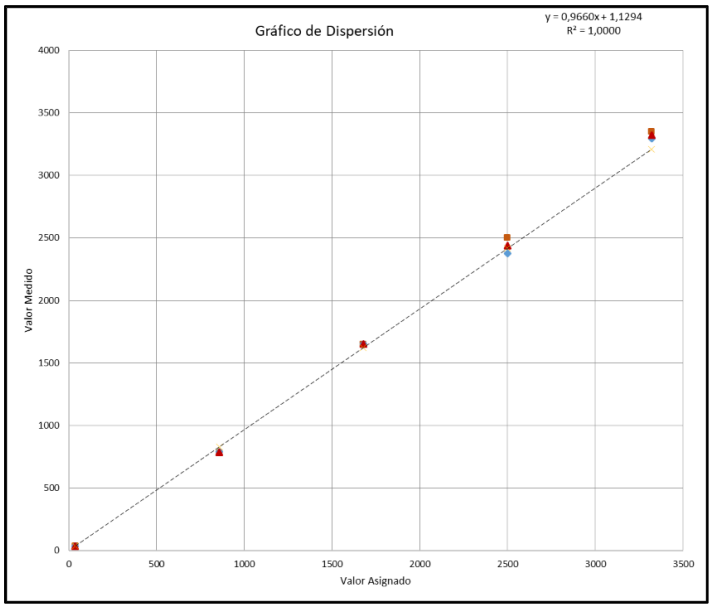
3.6 Paso 6. Análisis de datos de verificación de la linealidad.

3.6.1. Inspección de la integridad de los datos.

Preparar y revisar los datos obtenidos en una tabla resumen simple, que incluya: la media, desviación estándar y el CV%, como se muestra en la imagen a continuación:

N° de dilución	Proporción del pool más concentrado	Valor asignado (x)	Valor medido Replica 1	Valor medido Replica 2	Media	Desv Estándar replicados	CV (%)	Pendiente Perfil de Precisión	Sigma basado en el perfil de Precisión
1	1	3321,5	3350	3293	3321,5	40,305	1,21		58,390
2	0,75	2500	2500	2377	2438,5	86,974	3,57		42,867

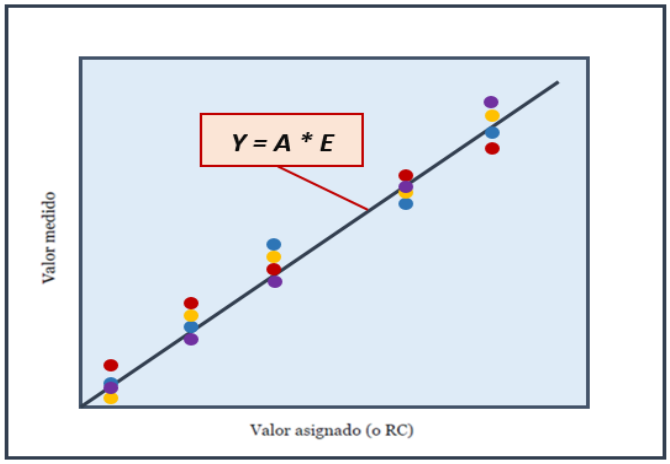
Elaborar un gráfico de dispersión con los valores obtenidos o medidos en el eje "Y", y las concentraciones relativas (RC) o valores asignados en el eje "X", tal como ilustra la imagen a continuación:



Con estas herramientas, se podrán identificar problemas evidentes de imprecisión, valores atípicos, no linealidad pronunciada u otros patrones cuestionables. Cuando se detecta alguno de estos problemas, la evaluación de datos no debe continuar porque no son lo suficientemente confiables. Frente a la sospecha de errores, el laboratorio debe realizar y documentar los análisis y sus conclusiones, y de ser necesario repetir el experimento.

3.6.2. Construir el gráfico de dispersión.

El gráfico de dispersión debe elaborarse de la siguiente manera:



Donde:

Y: es el valor medido (promedio de los replicados).
E: es el valor asignado.
A: es la pendiente de la regresión.

Luego de la revisión de la tabla y el gráfico de dispersión, se debe concluir que los datos son consistentes. En este paso, se debe ajustar una línea recta a los datos mediante el análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderados, tal como lo muestra la imagen del gráfico de dispersión de datos.

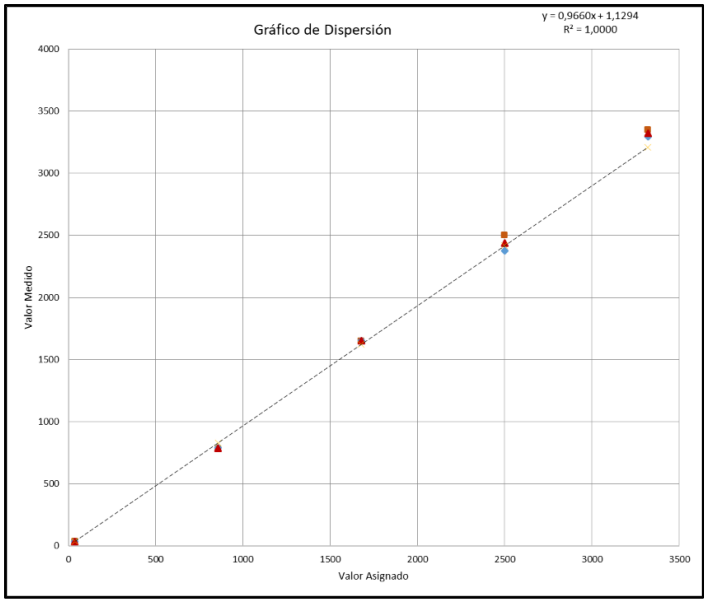
Se debe mencionar que en caso de confeccionar las muestras del panel mezclando una muestra alta con una muestra baja con relación de concentración desconocida, en donde sólo se dispone de los valores medidos de las muestras alta y baja, y no se conocen sus valores esperados ni su relación, el análisis de regresión debe considerar un intercepto distinto a cero. En este caso, la ponderación o peso (W) se estima como:

$$W = 1/Var$$

Donde:

Var: Varianza (SD^2).

Una vez obtenidos los valores asignados, los valores medidos y sus correspondientes ponderados, se obtiene el siguiente gráfico:



Cuyos valores estimados se obtienen de la siguiente manera:

Valor asignado (x)	Valor medido Replica 1	Valor medido Replica 2
3321,5	3350	3293
2500	2500	2377
1678,5	1650	1653
857	777	791
35,5	36	35

A partir de la ecuación, podemos calcular el valor estimado para cada muestra reemplazando la "X" por el valor asignado.

3.6.3. Cálculo y evaluación de las desviaciones de la linealidad.

La desviación de la linealidad en concentración para cada nivel se calcula utilizando la siguiente fórmula:

Desviación en concentración = Valor medido - Valor estimado

Donde:

Valor medido es el promedio obtenido por el laboratorio para cada muestra (experimental).
Valor estimado es el valor calculado a través de la línea de regresión.
Valor asignado corresponde al valor del material entregado por el fabricante.

El intervalo de confianza para la desviación de la linealidad se calcula con la siguiente ecuación:

$$[L_i, U_i] = (\bar{y}_i - \hat{y}_i) \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \left(\frac{\sigma_i}{\sqrt{R}} \right)$$

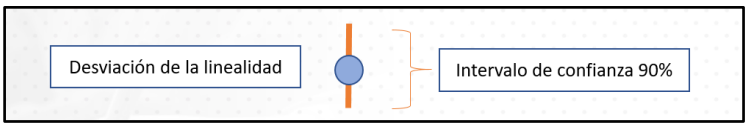
Donde:

Li: Límite inferior del intervalo de confianza.
U_i: Límite superior del intervalo de confianza.
$\bar{y}_i$: Media de los replicados para cada nivel de concentración.
$\hat{y}_i$: Valor estimado para cada nivel de concentración.
σ_i: Desviación estándar utilizada para calcular el peso de la regresión lineal ponderada (WLS).
R= Cantidad de replicados.
Z= Valor Z que depende de la cantidad de muestras del panel de linealidad. Tomando el valor de 2,31 para 5 muestras.

Al utilizar la fórmula con los datos trabajados que incluyen los valores estimados o esperados, la concentración medida u obtenida en términos de promedio, la desviación estándar, junto a la desviación estándar basado en el perfil de precisión y linealidad, se obtienen los intervalos de confianza (IC90%), tal como se muestra en la tabla a continuación:

Media	Desv Estándar replicados	CV (%)	Pendiente Perfil de Precisión	Sigma basado en el perfil de Precisión	Desv Estandar	W	Valor predicho	Desviación (Valor medido - Valor estimado)	Limite Inferior IC 90%	Limite Superior IC 90%
3321,5	40,305	1,21	0,0175793	58,390	58,390	0,0003	3209,60	111,90	16,53	207,28
2438,5	86,974	3,57		42,867	42,867	0,0005	2416,05	22,45	-47,57	92,47
1651,5	2,121	0,13		29,032	29,032	0,0012	1622,51	28,99	-18,43	76,41
784,0	9,899	1,26		13,782	13,782	0,0053	828,97	-44,97	-67,48	-22,45
35,5	0,707	1,99		No aplica	0,707	2,0000	35,42	0,08	-1,08	1,23

Finalmente se tendrá una desviación de la linealidad con su respectivo IC90% para cada muestra del panel.

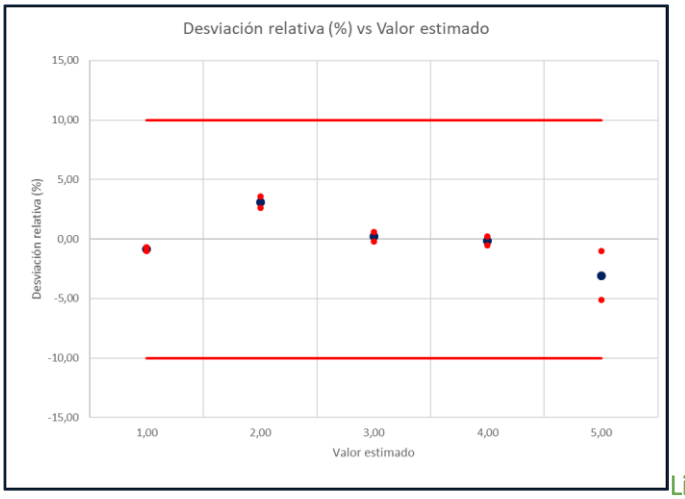


Evaluar cada desviación con respecto a la ADL.

Para esto existen 4 casos posibles (imágenes adaptadas del protocolo CLSI EP 06-A2):

Caso 1

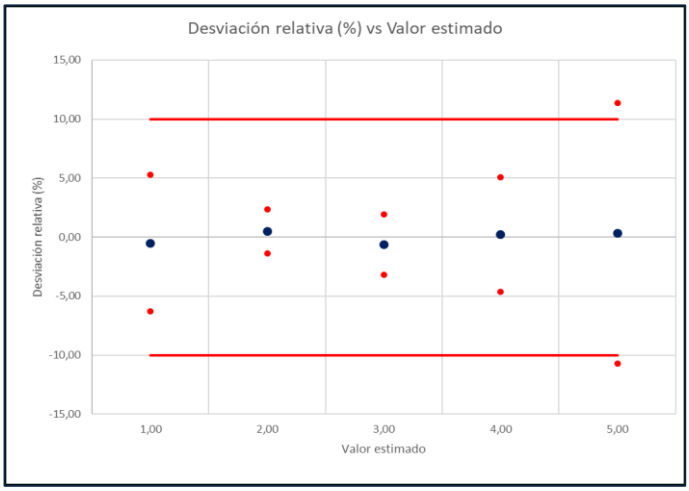
Todas las desviaciones y su correspondiente IC se encuentran dentro de +/-ADL → Entonces la verificación de la linealidad se encuentra aceptada.



Linealidad Aceptada

Caso 2

Todas las desviaciones se encuentran dentro de +/-ADL, pero alguno(s) de los límites del IC se encuentran por fuera de +/- ADL → Entonces la verificación de la linealidad se encuentra aceptada.

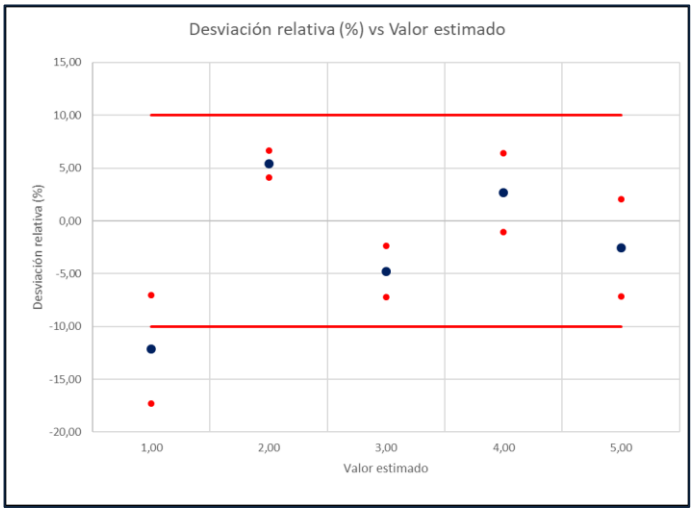


Linealidad Aceptada

Caso 3

Algunas desviaciones se encuentran fuera de +/-ADL, pero alguno de los límites del IC se encuentran por dentro de +/- ADL → Entonces la verificación de la linealidad se encuentra aceptada. En este caso se

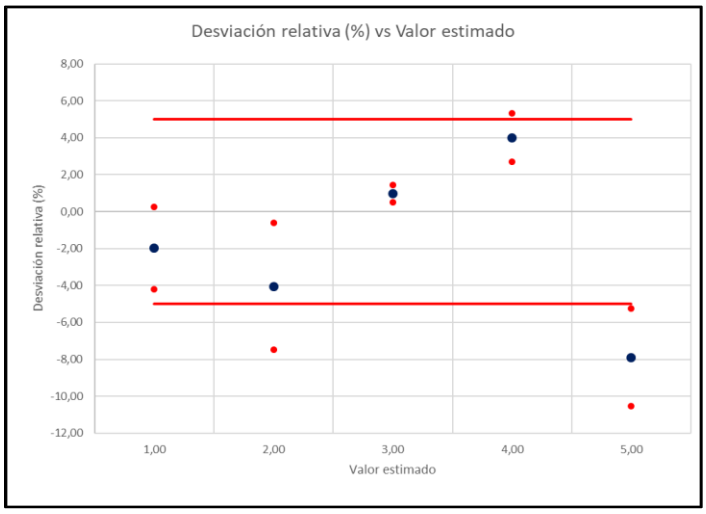
recomienda la evaluación del desempeño general del procedimiento de medida de modo tal de asegurar que es apto para el uso previsto.



Linealidad Aceptada

<u>Caso 4</u>

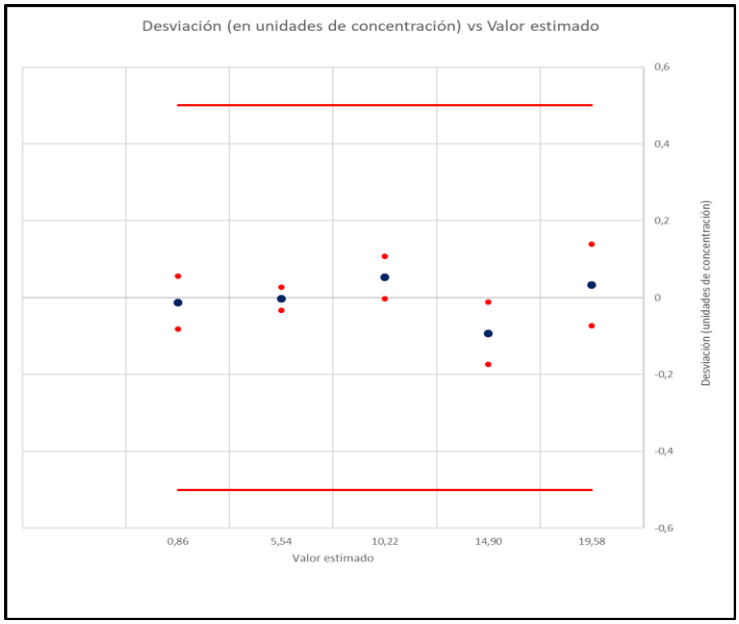
Al menos una de las desviaciones y su IC se encuentra fuera de +/-ADL → Entonces la verificación de la linealidad se encuentra rechazada.



Linealidad rechazada

En conclusión:

Dado que el estado de la evaluación de las 5 muestras es aceptado, el ejemplo citado correspondería al primer caso y la verificación de la linealidad se encuentra aceptada en el intervalo comprendido entre 35.5 y 3321.5 mg/dL, como muestra la imagen a continuación:



Linealidad Aceptada

Por último, realizar la verificación de la linealidad en donde se puede utilizar la siguiente planilla de elaboración propia del Depto Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia del Instituto de Salud Pública de Chile denominada **Planilla Verificación Linealidad CLSI EP06-A2**, o algún *software* estadístico capaz de hacer regresiones lineales por mínimos cuadrados ponderados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James O. Westgard, Validación Básica de Método, Edición Wallace Coulter. Westgard QC, Inc., http: /westgard.com, 2013.

2. James O. Westgard, Validación y Verificación Básica de Métodos, Cuarta Edición, Traducción oficial al español por el Instituto de Estandarización en Laboratorio Clínico del Perú. Westgard QC, 2020.

3. CLSI EP 15-A3. User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline-Third Edition, 2014.

4. CLSI EP 06-A2. Evaluation of the linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline, 2021.

5. CLSI EP 09c Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, 3rd edition.

6. CLSI EP 10-A3-AMD Preliminary Evaluation of Quantitative Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline- 3rd Edition.

7. CLSI EP 17-A2. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline, Second Edition, 2012.

8. CLSI EP 28 A3. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 3rd Edition

9. Vocabulario Internacional de Metrología, Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados, Centro Español de Metrología, 3ª edición 2012.

10. CLSI EP 29 A Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine, 1st Edition

11. International Union of Pure and Applied Chemistry. Pure Appl. Chem., 67, 331-343, (1995).

12. Fuentes Arderiu, X, Sánchez Manrique, M. Guía para estimar la incertidumbre de medida en ciencias de laboratorio clínico. Bioquímica. Octubre-diciembre 2002.

13. Gella F. Javier. Control de calidad. Monografía. Barcelona: BioSystems, 2005.

14. Gella F. Javier. Metrología en el laboratorio clínico. Monografía. Barcelona: BioSystems. 2005

15. Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico, Centro Nacional de Metrología, Entidad Mexicana de Acreditación, México, abril de 2008.

16. Guía Validación de Métodos de ensayo en Laboratorios Clínicos, G03 R00, Servicio de Acreditación Ecuatoriano, 2018.

17. Directriz para la Verificación de los procedimientos de análisis cuantitativos en los Laboratorios Clínicos, Instituto Nacional de Calidad, Perú, junio 2018.

18. U.S: Department of Health and Human Services. Medicare. Medicaid and CLIA programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1998 (CLIA). Final rule. Fed Regist 1992; 57:7002-166.

19. Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno. Ricardo Guglielmone, Rafael de Elías, Oscar Kiener, César Collino, Silvia Barzón. Acta Bioquím Clín Latinoam 2011; 45 (2): 335-47.

20. NCh-ISO 15189:2022. Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia. Segunda Edición.

21. ISO 3534-1:2013. Statistics — Vocabulary and symbols — Part 1: General statistical terms and terms used in probability

22. Guía técnica para control de calidad De mediciones cuantitativas en el Laboratorio clínico, Instituto de Salud Pública de Chile, 2015.

23. Norma mexicana NMX-CH-5725-1- INMC-2006. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición-Parte 1: Principios Generales y Definiciones.

24. Consenso de la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFQM), sostenida en Milán el año 2014. https://www.eflm.eu/files/efcc/EFLM%20Strategic%20Conference_Report.pdf

ANEXO N°1.

PRINCIPALES FUENTES DE REQUISITOS DE CALIDAD UTILIZADOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

CLIA http://www.westgard.com/clia.htm

RCPA (Westgard) http://www.westgard.com/rcpa.htm

Rilibäk (Westgard) http://www.westgard.com/rilibak.htm

Variabilidad Biológica Deseables, Óptimas y Mínimas (SEQC) disponible en base de datos de la *European Federation Of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM)
https://biologicalvariation.eu/

Variabilidad Biológica Deseable (Westgard)
http://www.westgard.com/biodatabase1.htm

Variabilidad Biológica Óptima (Westgard)
http://www.westgard.com/optimal-biodatabase1htm.htm

Variabilidad Biológica Mínima (Westgard)
http://www.westgard.com/minimum-biodatabase1.htm

ICSH Validación/verificación analizadores de hemostasia: https://www.icsh.org

ICSH Validación/verificación anticoagulantes orales de acción directa: https://www.icsh.org

ICSH Verificación/desempeño de contadores hematológicos para líquidos biológicos https://www.icsh.org

ICSH Validación/Verificación velocidad de sedimentación globular https://www.icsh.org

ICSH Guías de verificación de nuevos lotes de reactivos, calibradores y controles de coagulación https://www.icsh.org

ANEXO N°2.

PRUEBA DE GRUBBS PARA IDENTIFICACIÓN DE VALORES ATÍPICOS

El valor del Factor G para 25 datos es 3,135.

N	G	n_0
23	3,087	4,565
24	3,112	4,792
25	3,135	5

Donde:

N: número total de resultados.
G: Factor crítico de Grubbs
n_0: número normal de resultados por prueba.

Calcular los límites de Grubbs en base a la siguiente ecuación, utilizando los datos obtenidos de la tabla anterior y cálculo de la media (X) y desviación estándar (DS) de los 25 replicados.

$$\boxed{Límites\ de\ Grubbs = X \pm G\ crítico * DS}$$

$$Límites\ de\ Grubbs = 81{,}72 \pm 3{,}135 * 1{,}860$$

$$Límite\ Superior\ de\ Grubbs = 81{,}72 + (3{,}135 * 1{,}860)$$

$$Límite\ Inferior\ de\ Grubbs = 81{,}72 - (3{,}135 * 1{,}860)$$

ANEXO N°3.

EJERCICIO DE DESARROLLO DE LA VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN y VERACIDAD

Utilice los archivos Excel: **Planilla Verificación Precisión y Veracidad CLSI EP15-A3.**

- **Tabla ANOVA:**

Análisis de varianza de un factor						
RESUMEN						
Grupos	*Cuenta*	*Suma*	*Promedio*	*Varianza*		
corrida 1	5	354,8	70,96	1,188		
corrida 2	5	354,4	70,88	0,382		
corrida 3	5	355,4	71,08	2,192		
corrida 4	5	357,9	71,58	0,772		
corrida 5	5	360	72	0,51		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variacione	*Suma de cuadrados*	*Grados de libertad*	*Promedio de los cuadrados*	*F*	*Probabilidad*	*Valor crítico para F*
Entre grupos	4,544	4	1,136	1,126090404	0,372312092	2,866081402
Dentro de los grupos	20,176	20	1,0088			
Total	24,72	24				

- **Cálculo de Valores Superiores de Verificación (UVL_R) para Repetibilidad**

$$UVL_R = F * \sigma_R$$

El factor F se obtiene a partir de la tabla (*UVL Factors (F))* según CLSI EP 15.

Determinación de los grados de libertad en condiciones de repetibilidad (GL_R o df_R):

$$Grados\ de\ libertad = N - K$$

Donde:

N: cantidad o número total de resultados
K: cantidad de corridas analíticas o rondas

Ejemplo: 25 replicados, 5 corridas.

$$Grados\ de\ libertad\ 25 - 5 = 20$$

Por tanto, al reemplazar, queda:

- Grados de libertad= 20

- Número de controles (niveles)= 2

- Valor F (obtenido desde la tabla) = 1,31

De esta forma el valor superior de verificación (UVL) para repetibilidad: $UVL_R = F * \sigma_R$

Ejemplo: UVL = 1,31 * 1,94

UVL= 2,54

- **Tabla F:**

Table 7. UVL Factors (F) as a Function of DF and Number of Samples (one to three in the Experiment			
Number of Samples			
DF	1	2	3
5	1,49	1,6	1,66
6	1,45	1,55	1,61
7	1,42	1,51	1,56
8	1,39	1,48	1,53
9	1,37	1,45	1,5
10	1,35	1,43	1,47
11	1,34	1,41	1,45
12	1,32	1,93	1,43
13	1,31	1,38	1,42
14	1,3	1,37	1,4
15	1,29	1,35	1,39
16	1,28	1,34	1,38
17	1,27	1,33	1,36
18	1,27	1,32	1,35
19	1,26	1,31	1,34
20	1,25	1,31	1,34

21	1,25	1,3	1,33
22	1,24	1,29	1,32
23	1,24	1,29	1,31
24	1,23	1,28	1,31
25	1,23	1,28	1,3
26	1,22	1,27	1,3
27	1,22	1,26	1,29
28	1,22	1,26	1,28
29	1,21	1,26	1,28
30	1,21	1,25	1,27
31	1,2	1,25	1,27
32	1,2	1,24	1,27
33	1,2	1,24	1,26
34	1,2	1,24	1,26

Tabla adaptada de protocolo CLSI, EP15-A3.

- Cálculo de Valores Superiores de Verificación (UVL_{CW}) para condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio.

$$UVL_{CW} = F * \sigma_{CW}$$

Donde:

F: se toma de la tabla y depende de los grados de libertad y de la cantidad de muestras.

σ_{WL}: coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio declarado por el fabricante.

Determinación de los grados de libertad en condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio (GL_{WL})

Los grados de libertad para precisión intermedia o intralaboratorio (GL_{WL}) se obtienen a partir de la tabla proporcionada por la guía CLSI, donde se requiere el cálculo previo del valor P a través de la siguiente fórmula:

$$P = \sigma_{WL} / \sigma_R$$

Table 6. df_{WL} as a Function of the Claims Ratio ($\rho = \sigma_{WL}/\sigma_R$), for Five Runs, Five Replicates per Run

5 Runs	
ρ	df_{WL}
2.74	5
2.06	6
1.78	7
1.62	8
1.51	9
1.43	10
1.37	11
1.32	12
1.28	13
1.24	14
1.21	15
1.19	16
1.16	17
1.14	18
1.12	19
1.10	20

1.08	21
1.05	22
1.03	23
1.00	24

DF_{WL} = 15

El factor F se obtiene a partir de la siguiente tabla del protocolo CLSI y los grados de libertad considerando 2 niveles de control:

Table 7. UVL Factors (F) as a Function of DF and Number of Samples (one to three in the Experiment

	Number of Samples		
DF	1	2	3
5	1,49	1,6	1,66
6	1,45	1,55	1,61
7	1,42	1,51	1,56
8	1,39	1,48	1,53
9	1,37	1,45	1,5
10	1,35	1,43	1,47
11	1,34	1,41	1,45
12	1,32	1,93	1,43
13	1,31	1,38	1,42
14	1,3	1,37	1,4
15	1,29	1,35	1,39

16	1,28	1,34	1,38
17	1,27	1,33	1,36
18	1,27	1,32	1,35
19	1,26	1,31	1,34
20	1,25	1,31	1,34
21	1,25	1,3	1,33
22	1,24	1,29	1,32
23	1,24	1,29	1,31
24	1,23	1,28	1,31
25	1,23	1,28	1,3
26	1,22	1,27	1,3
27	1,22	1,26	1,29
28	1,22	1,26	1,28
29	1,21	1,26	1,28
30	1,21	1,25	1,27
31	1,2	1,25	1,27
32	1,2	1,24	1,27
33	1,2	1,24	1,26
34	1,2	1,24	1,26

El Valor Superior de Verificación (UVL) para condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio = $F * CV_{WL}$

UVL= 1,35 * 2,35= 3.17

- **Cálculo tau:**

Cuando el material utilizado proviene de la participación en programas de evaluación externa de la calidad:

Grupo par	Programa evaluación externa de la calidad
$\bar{x}$	8,85 mg/dl
SD_{RM}	0,230 mg/dl
%CV	2,6 %
N_{lab}	120

La ecuación queda:

$$se_{RM} = 0{,}230 / \sqrt{120} = 0{,}0210$$

$$nRun=5$$

$$nRep=5$$

$$S_{WL} = 0{,}0948 \text{ mg/dl}$$

$$S_R = 0.0553 \text{ mg/dl}$$

$$Se_{RM} = \sqrt{1/5\,[0{,}0948^2 - [5-1\ /\ 5]\ 0{,}0553]}$$

$$Se_{RM} = 0{,}0362$$

$$tau = 0{,}0210 / 0{,}0362$$

$$tau = 0{,}58$$

Dado que el protocolo se ha efectuado con 5 replicados obtenidos en 5 días para un total de 25, tenemos:

$$tau = 0{,}58 \ \text{ y } \ N_{lab} = 120$$

100 laboratorios	
tau	df_c
0,000	4
0,344	5
0,475	6
0,571	7
0,647	8

De esta forma, los grados de libertad son 7.

- Cuando el material es control de calidad comercial con valor asignado:

$$se_{RM} = 0$$

Los grados de libertad, en este caso, se calculan mediante la siguiente ecuación:

$$df_c = df_{\bar{x}}$$

Recurrimos a *t de Student* para construir un intervalo de confianza y en base a la distribución normal, considerar el α distribuido en dos colas, así el valor crítico t α /2, df.

Con un intervalo de confianza de 95%, el α: 0,05, que distribuido en 2 colas queda α/2: 0,025.

Dado que normalmente, se trabaja con dos materiales de control, el α se distribuye en ellos, quedando:

0,025/2= 0,0125 (1 - 0,0125) = 0,9875

Y en el caso de usar tres materiales, queda:

0,025/3= 0,0083 (1 - 0,0083) = 0,9917

ANEXO N°4.

CASOS Y EJEMPLOS PARA LA ESTIMACIÓN DEL CV% EN LA LINEALIDAD
(Tomado del protocolo CLSI EP 06-A2)

Ejemplo 1:

Si el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad para una concentración igual al límite superior de cuantificación es de 1%, entonces, la muestra alta debería tener una concentración 2% por debajo de dicho límite.

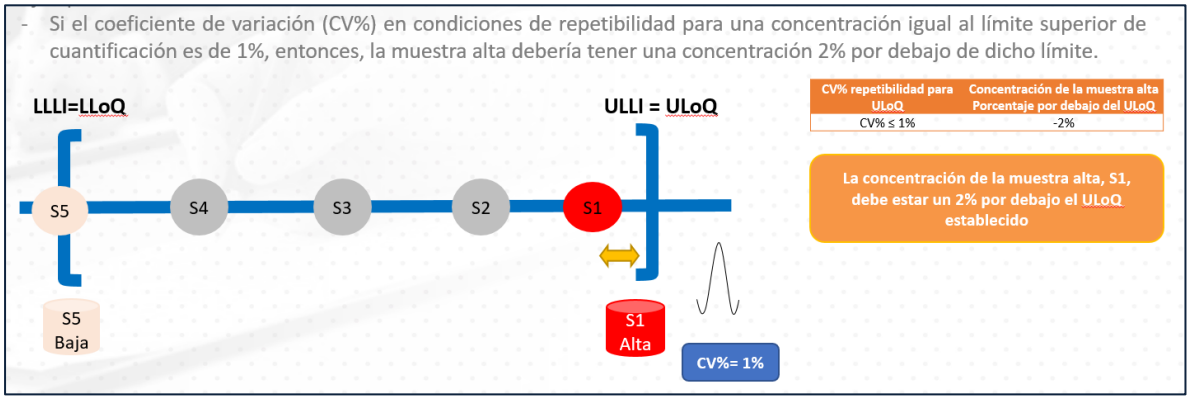
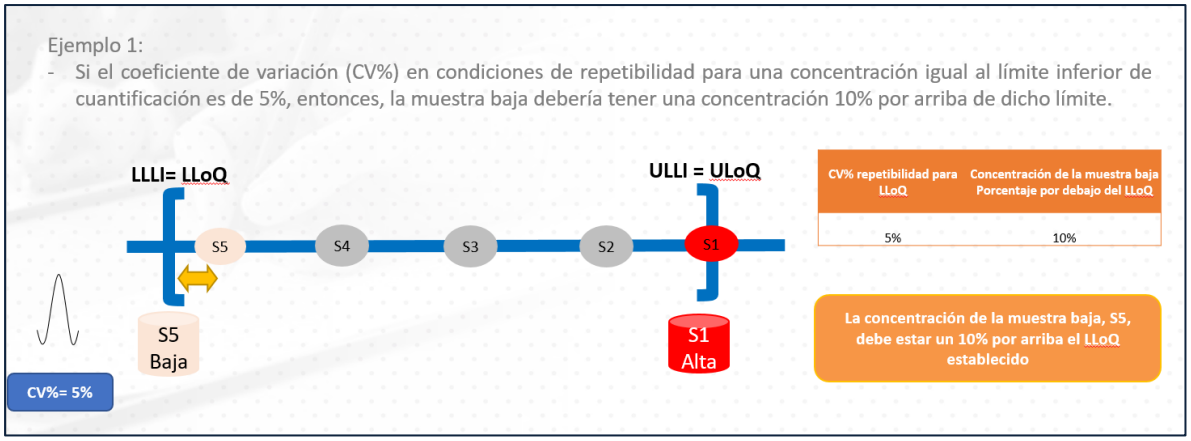


Tabla de ajuste para la muestra baja:

CV% repetibilidad para LLoQ	Concentración de la muestra baja Porcentaje por debajo del LLoQ
5%	10%
10%	15 a 20%
15%	25 a 30%
20%	30 a 40%



Ejemplo 2:

Si el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad para una concentración igual al límite inferior de cuantificación es de 20%, entonces, la muestra baja debería tener una concentración entre un 30 a 40% por arriba de dicho límite.

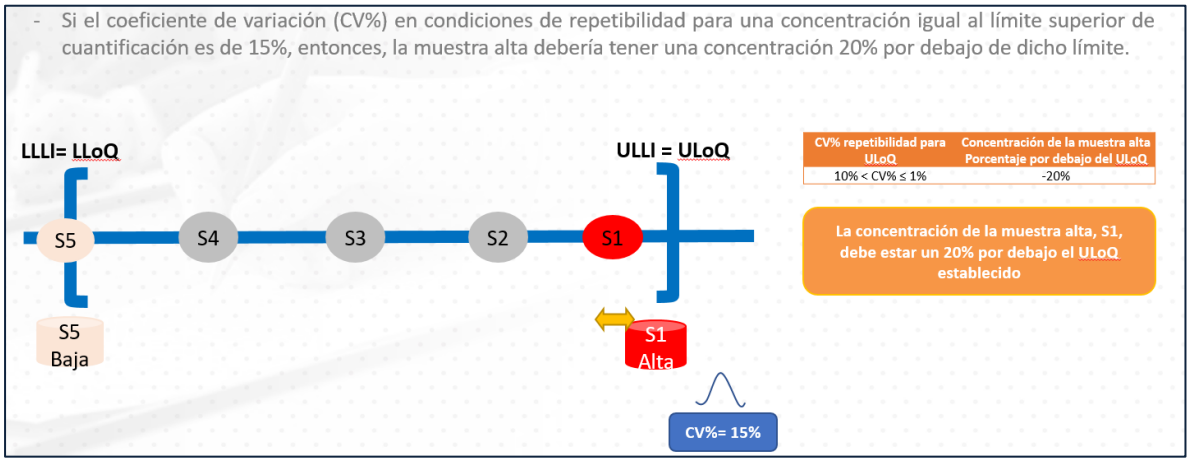
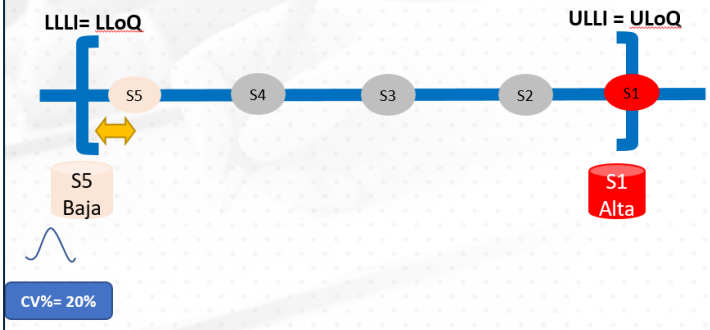


Tabla de ajuste para la muestra alta

CV% repetibilidad para ULoQ	Concentración de la muestra alta Porcentaje por debajo del ULoQ
CV% ≤ 1%	-2%
1% < CV% ≤ 2%	-4%
1% < CV% ≤ 3%	-5%
3% < CV% ≤ 4%	-7%
4% < CV% ≤ 5%	-10%
5% < CV% ≤ 10%	-15%
10% < CV% ≤ 15%	-20%

- Si el coeficiente de variación (CV%) en condiciones de repetibilidad para una concentración igual al límite inferior de cuantificación es de 20%, entonces, la muestra baja debería tener una concentración entre un 30 a 40% por arriba de dicho límite.



CV% repetibilidad para LLoQ	Concentración de la muestra baja Porcentaje por debajo del LLoQ
20%	30 a 40%

La concentración de la muestra baja, S5, debe estar un 30-40% por arriba el LLoQ establecido

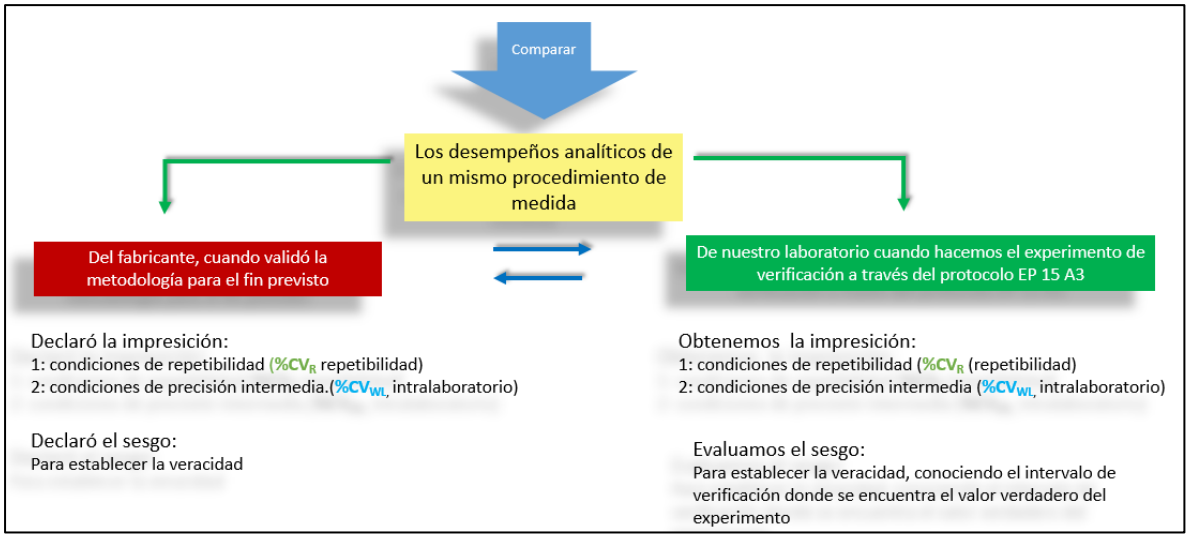
ANEXO N°5.

USO DE LAS PLANILLAS EXCEL PARA VERIFICAR PRECISIÓN Y VERACIDAD.
(Tomado de las planillas del TM. Jorge Orellana)

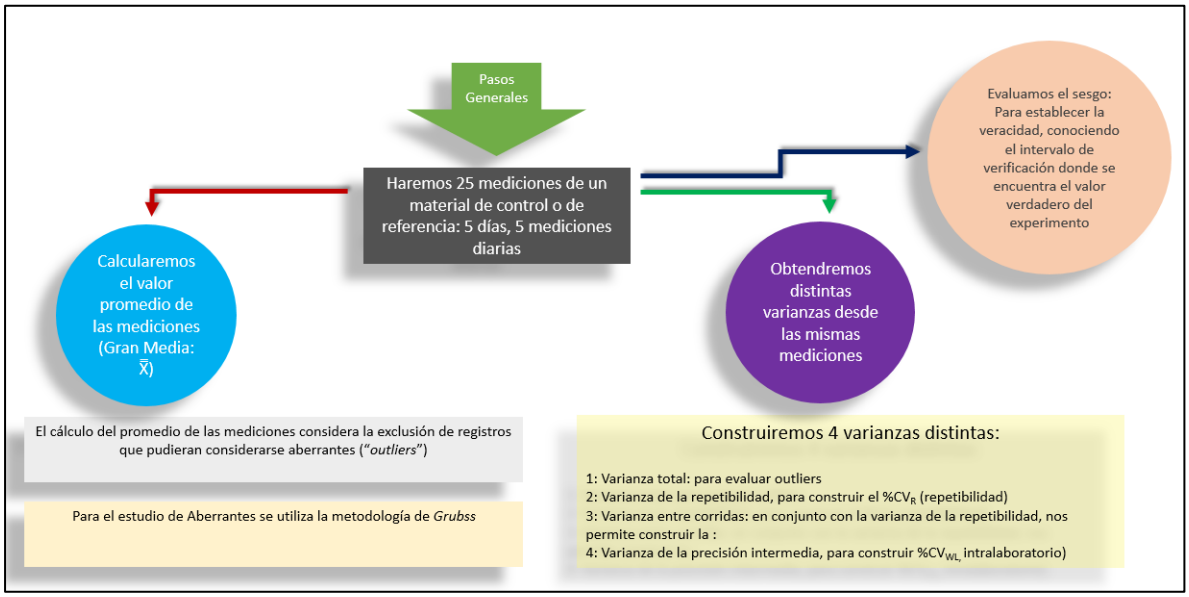
Las siguientes corresponden a las instrucciones y generalidades de llenado de las planillas Excel para la verificación de la precisión y la veracidad.

1. PRECISIÓN

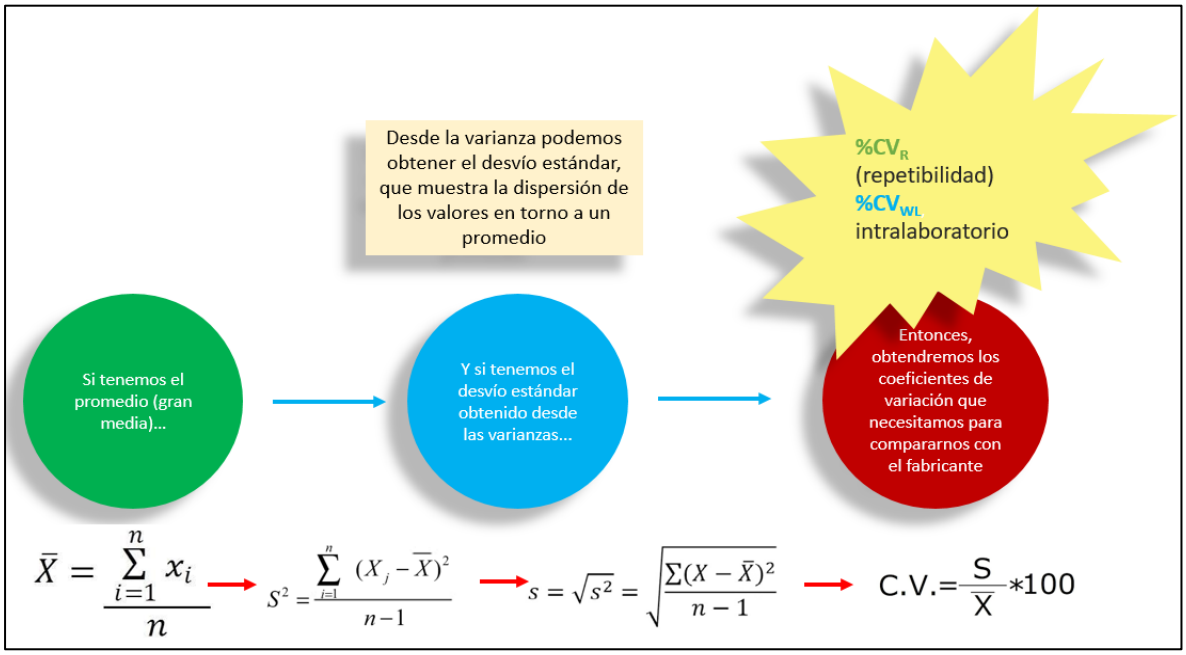
a) ¿Qué se realizará?



b) ¿Cómo será realizado?, a través del análisis replicado de las muestras utilizadas de acuerdo a lo sugerido por el documento EP15-A3, cuyo resumen se adjunta en la imagen a continuación:

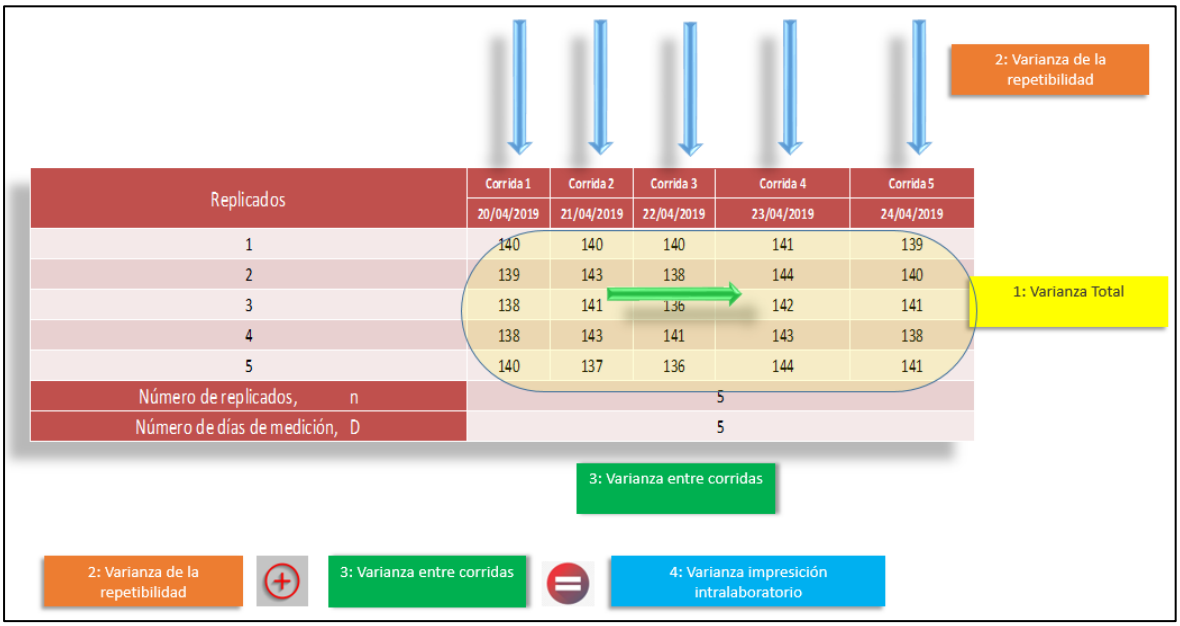


c) Uso de varianzas y su utilidad. En primer lugar, se deben identificar los datos *outliers* (Anexo 2). Las varianzas se calculan utilizando la fórmula estadística ANOVA.



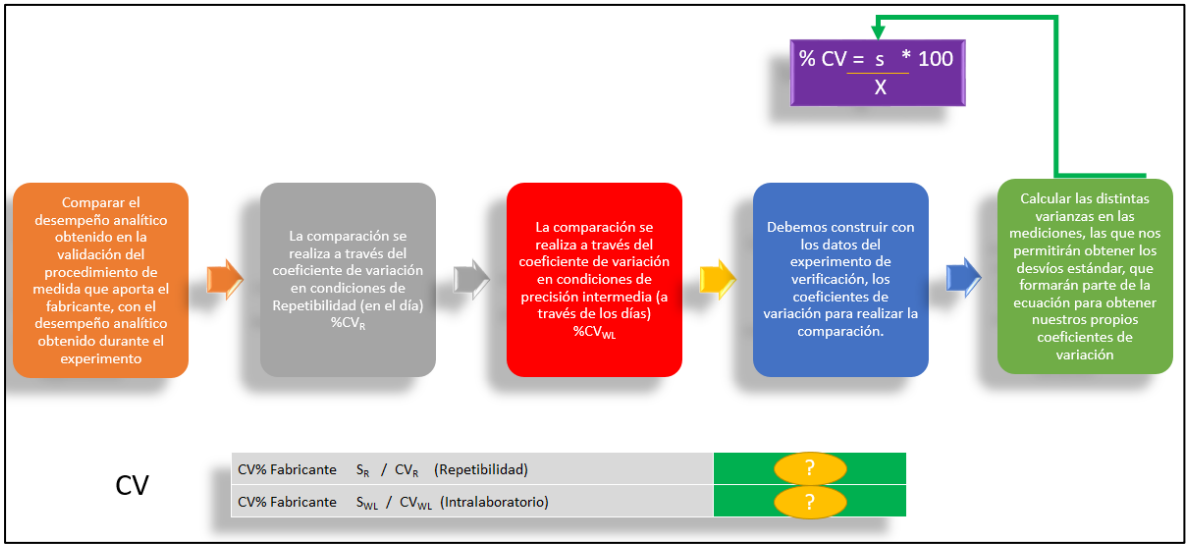
d) ¿Por qué calcular 4 varianzas y qué datos se utilizarán?

Las varianzas se calculan con la finalidad de obtener la desviación estándar entre los diferentes grupos de datos al procesar las muestras, para finalmente obtener el coeficiente de variación y compararlo con lo declarado por el fabricante. Las cuatro varianzas se calculan utilizando los mismos datos, cambiando sólo su utilidad: 1° varianza total (para evaluar datos *outliers*), 2° varianza de la repetibilidad (para construir el $\%CV_R$), 3° varianza, que se usa para calcular la 4° (condición de precisión intermedia para el $\%CV_{WL}$ o intralaboratorio).

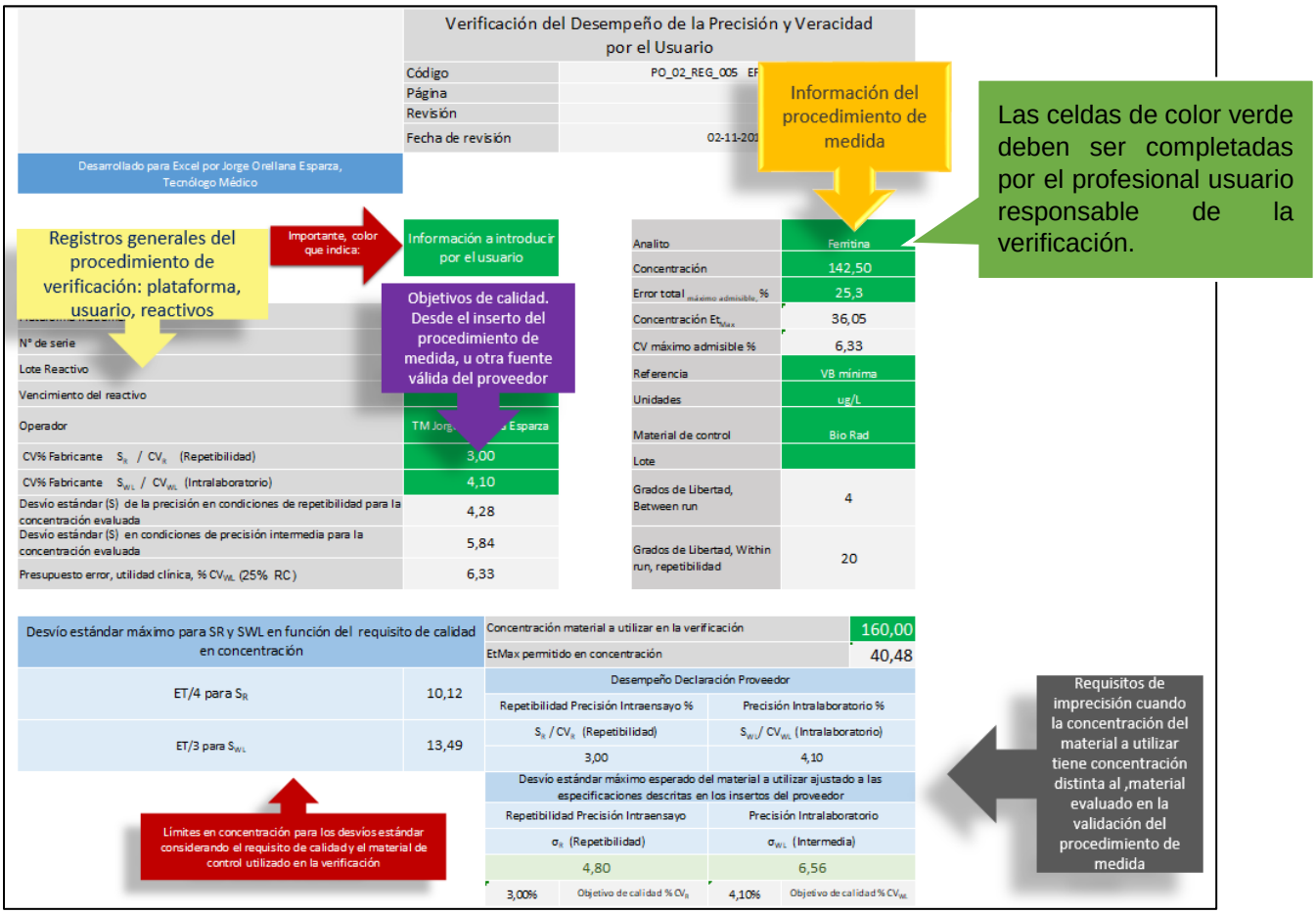


Replicados	Corrida 1 20/04/2019	Corrida 2 21/04/2019	Corrida 3 22/04/2019	Corrida 4 23/04/2019	Corrida 5 24/04/2019
1	140	140	140	141	139
2	139	143	138	144	140
3	138	141	136	142	141
4	138	143	141	143	138
5	140	137	136	144	141
Número de replicados, n	5				
Número de días de medición, D	5				

e) Posteriormente, se debe realizar la verificación de la precisión (%CV), que en resumen conlleva:



f) Para realizar la verificación, se utiliza la planilla Excel del EP15-A3, elaborada y adaptada por el TM. Jorge Orellana®. Esta planilla está configurada para que el profesional responsable de la verificación sólo incorpore los datos necesarios, en este caso en las celdas de color verde.



g) Cálculo de las distintas varianzas (4):

Datos ingresados por el laboratorio.

Realizar las 25 mediciones para el experimento de verificación. Obtener Media (gran media) y varianza total (SST) de las mediciones

Replicados	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
	20/04/19	21/04/19	22/04/19	23/04/19	24/04/19
1	140	140	140	141	139
2	139	143	138	144	140
3	138	141	136	142	141
4	138	143	141	143	138
5	140	137	136	144	141
Número de replicados, n	5				
Número de días de medición, D	5				
sumatoria de las mediciones	695,00	704,00	691,00	714,00	699,00
Promedio de las mediciones de cada día de evaluación	139,00	140,80	138,20	142,80	139,80
	140,12				
Cálculo de la gran media. Promedio de las 25 mediciones $\bar{\bar{X}}$	Utilice este valor para los cálculos de las diferentes varianzas. Esto permitirá obtener los $\%CV_R$ y $\%CV_{WL}$ del experimento, que serán comparados con los $\%CV_R$ y $\%CV_{WL}$ del fabricante				

Cálculo de la media de los datos o "gran media"

Varianza Total del Experimento de Precisión: SS_T

Reste el valor de cada medición de cada día al valor promedio de las 25 mediciones (gran media). Eleve al cuadrado la diferencia.	-0,12	-0,12	-0,12	0,88	-1,12
	0,0144	0,0144	0,0144	0,7744	1,2544
	-1,1200	2,8800	-2,1200	3,8800	-0,1200
	1,2544	8,2944	4,4944	15,0544	0,0144
	-2,1200	0,8800	-4,1200	1,8800	0,8800
	4,4944	0,7744	16,9744	3,5344	0,7744
	-2,1200	2,8800	0,8800	2,8800	-2,1200
	4,4944	8,2944	0,7744	8,2944	4,4944
	-0,1200	-3,1200	-4,1200	3,8800	0,8800
	0,0144	9,7344	16,9744	15,0544	0,774
Suma de los cuadrados de las diferencias.	10,2720	27,1120	39,2320	42,7120	
ra cálculo de varianza total de las 25 mediciones; Varianza Total: SST	5,28				
Desvío estándar media de las series, SS_T	2,30				
	Utilice este valor para la ecuación de los límites de Grubbs que permite hallar valores aberrantes (outliers)en las 25 mediciones				

Cálculo de la primera varianza, que se utilizará para la construcción del intervalo para eliminar posibles aberrantes.

Varianza Total

Desvío estándar a usar en análisis de Outliers

h) Cálculo del coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad ($\%CV_R$):

Considerar para el cálculo, la gran media de los datos

Considerar para el cálculo, la varianza de la repetibilidad

Obtener el desvío estándar desde la varianza de la repetibilidad

Calcular el % Coeficiente de variación de la repetibilidad $\%CV_R$

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
	20/04/19	21/04/19	22/04/19	23/04/19	24/04/19
	140	140	140	141	139
	139	143	138	144	140
	138	141	136	142	141
	138	143	141	143	138
	140	137	136	144	141
	5				
	5				
	695,00	704,00	691,00	714,00	699,00
	139,00	140,80	138,20	142,80	139,80
	140,12				
Varianza de la Repetibilidad $S_R^2 = V_W = MS2$	3,16				
S_R = Obtenga el desvío estándar de la repetibilidad calculando la raíz cuadrada de la varianza de la Repetibilidad	1,78				
% Coeficiente de Variación de la Repetibilidad	1,27				
$\%CV_R = \frac{S_R}{\bar{\bar{X}}} * 100$	Compare este resultado con la declaración del fabricante para impresión en condiciones de repetibilidad				

i) Evaluación e interpretación del coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad (%CV_R):

Consideraciones para evaluación del desempeño en condiciones de repetibilidad (%CVR obtenido)

Verificación de la Repetibilidad Definida, % CV Fabricante SR / CVR (Repetibilidad)	
Compare % CV_R calculado con el definido por el fabricante % CV_R	
Verfique la repetibilidad, comparando la repetibilidad estimada calculada con la definida por el fabricante .	
1- Si % CV_R calculado < % CV_R definido, el usuario ha demostrado precisión consistente (la repetibilidad), con las indicaciones del fabricante.	
2- Si CVR calculado > CV_R definido , nótese que la repetibilidad puede ser mayor que la definida por el fabricante y no ser tan diferente estadísticamente de la definida. La impresición observada, puede llegar a ser mayor que la declarada en un 50 % de las veces, debido sólo a esta única oportunidad (chance alone). Para limitar este defecto, se debe calcular el Factor UVL para la imprecisión declarada en condiciones de repetibilidad.	
% CV_R Definido por el Fabricante	3,00
% CV_R Obtenido en condiciones de Repetibilidad	1,27
Resultados Comparación observada con la definida por el Fabricante en condiciones de Repetibilidad	% CVR calculado < % CVR definido: Verificación Aceptada. No requiere análisis extendido con uso de Factor UVL

Evaluar el desempeño comparando %CVR declarado con el %CVR obtenido

j) Con la última varianza calculada (4°), se obtiene la precisión intralaboratorio o coeficiente de variación intralaboratorio (CV_{WL}):

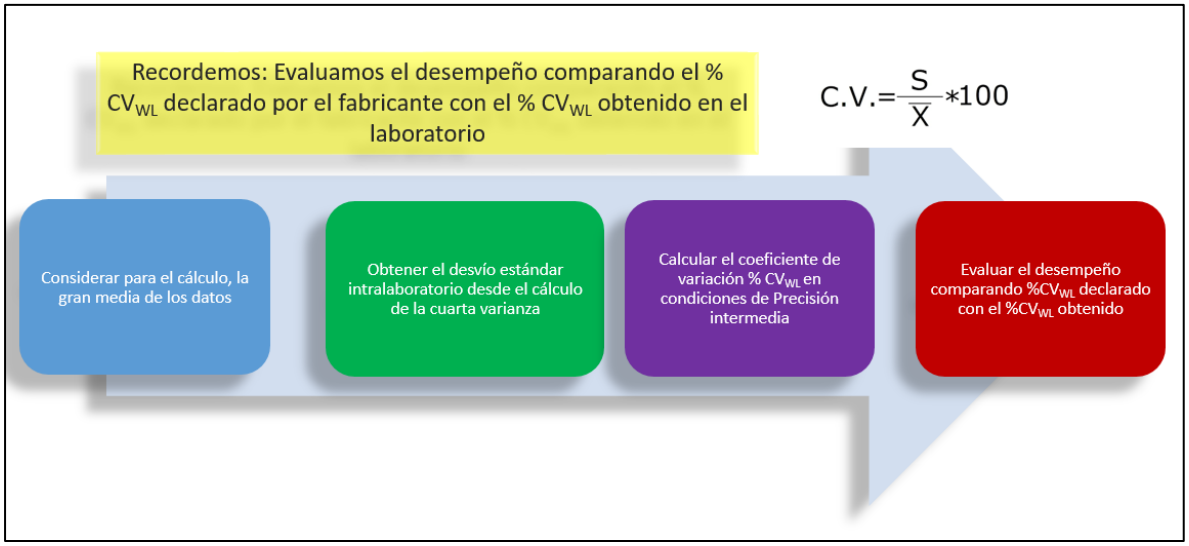
Nivel de Decisión Médica del material a utilizar	160
Desempeño Declaración Proveedor	
Repetibilidad Precisión Intraensayo %	Precisión Intralaboratorio %
S_R / CV_R (Repetibilidad)	S_{WL} / CV_{WL} (Intralaboratorio)
3,00	4,10
Desvío estándar máximo esperado del material a utilizar ajustado a las especificaciones descritas en los insertos del proveedor	
Repetibilidad	Precisión Intralaboratorio
σ_R (	σ_{WL} (Intermedia)
	6,56

Límites de imprecisión aceptables para el material utilizado

Evalúe el desvío estándar obtenido de la precisión intermedia con los objetivos de límite de imprecisión aceptables de acuerdo a la concentración del material utilizado en el experimento

dar Condición Impresición intralaboratorio	$V_W + V_B$
Varianza Impresición Intralaboratorio S^2_{WL} =	
Impresición Intralaboratorio S_{WL} =	2,39
Si ha utilizado un material de control de distinta concentración al utilizado por el fabricante durante la validación, verifique que el desvío estándar obtenido en condiciones de precisión intermedia en el experimento de verificación,es igual o menor al desvío estándar máximo aceptable para la concentración evaluada, calculado en función del desempeño declarado para precisión intermedia.	Desvío estándar precisión intermedia Aceptado, puede calcular el % CVWL
%Coeficiente de Variación Impresición Intralaboratorio,	1,70
$\% CV_{WL} = \frac{S_{WL}}{\bar{X}} * 100$	Compare este resultado con la declaración del fabricante para impresición en condiciones de precisión intermedia

k) En resumen:



l) Evaluación e interpretación del coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad ($\%CV_{WL}$):

Evaluar el desempeño comparando $\%CV_{WL}$ declarado con el $\%CV_{WL}$ obtenido

Consideraciones para el informe de evaluación del desempeño en condiciones de precisión intermedia

1- Si CV_{WL} calculado < CV_{WL} definido, el usuario ha demostrado precisión consistente (precisión intralaboratorio), con las indicaciones del fabricante.

2- Si CV_{WL} calculado > CV_{WL} definido , nótese que la imprecisión intralaboratorio puede ser mayor que la definida por el fabricante y no ser tan diferente estadísticamente de la definida. La imprecisión observada, puede llegar a ser mayor que la declarada en un 50 % de las veces, debido sólo a la casualidad (chance alone). Para limitar este defecto, se debe calcular un UVL para la imprecisión declarada en condiciones de precisión intralaboratorio (precisión intermedia).

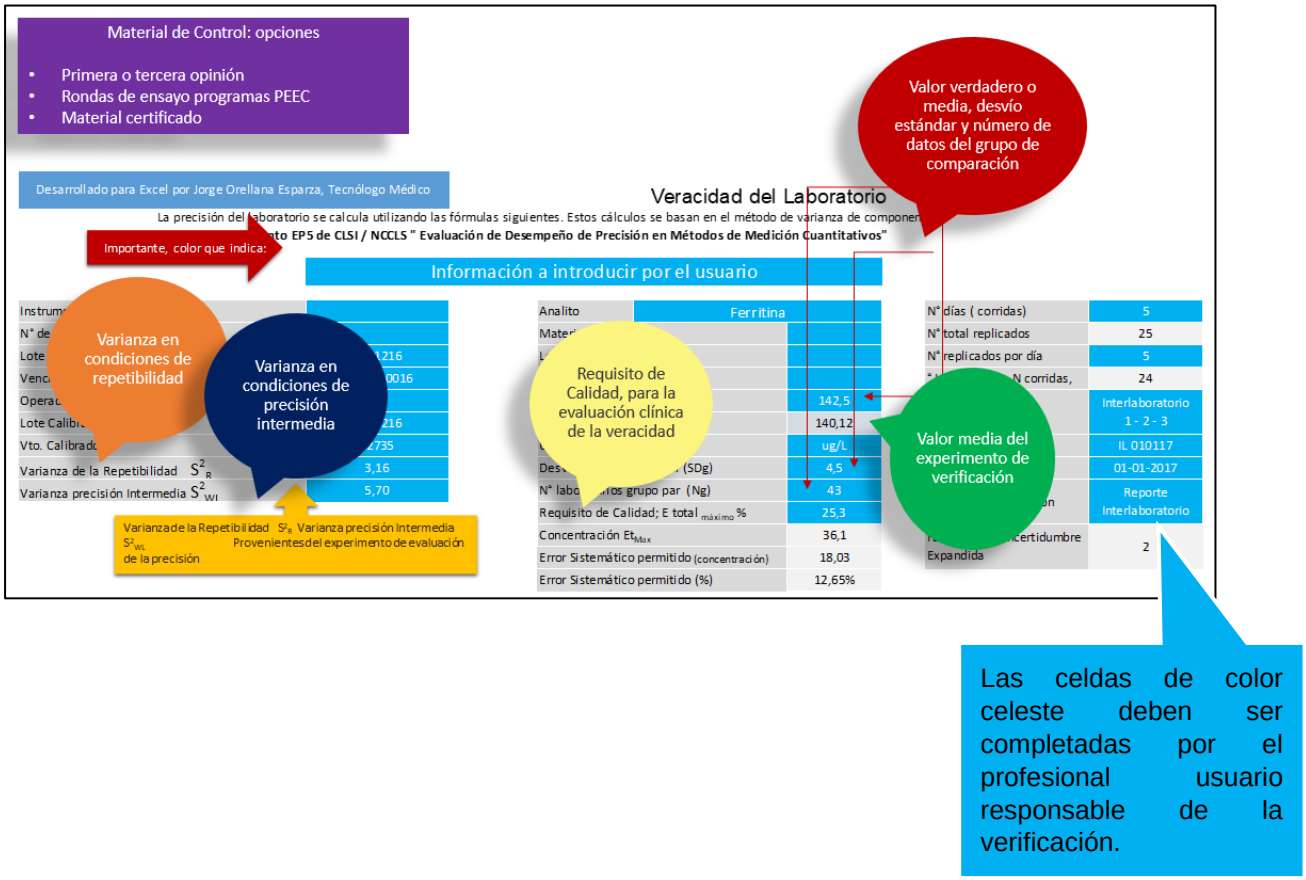
% CV_{WL} Definido por el Fabricante	4,10
% CV_{WL} Obtenido en condiciones Impresición Intralaboratorio	1,70

Resultados Comparación observada con la definida por el fabricante en condiciones de precisión Intralaboratorio $\%CV_{WL}$	% CVWL calculado < % CVWL definido: Verificación Aceptada. No requiere análisis extendido con uso de Factor UVL

2. VERACIDAD.

Para establecer la veracidad o exactitud se evalúa el sesgo o bias, conociendo el intervalo de verificación donde se encuentra el valor verdadero del experimento, de esta forma la verificación de la veracidad se acepta sólo si la media obtenida en el laboratorio se encuentra dentro del intervalo de confianza del valor verdadero.

a) ¿Qué se necesita para evaluar la veracidad o sesgo?



Las celdas de color celeste deben ser completadas por el profesional usuario responsable de la verificación.

b) Para la evaluación de la veracidad lo primero que debe realizarse es la estimación de un Intervalo de Verificación (IV):

IV (95 % confianza) = **TV** ± (**incertidumbre**)

Construya el intervalo de verificación (IV) con la información obtenida anteriormente de acuerdo a la siguiente indicación					
$IV_{95\ \%\ confianza} = TV \pm (t_{1-\alpha/2}\ ;\ ndfc\ *\ Se_C)$					
Valor Evaluado, TV	142,500				
Valor $t_{1-\alpha/2}$; *ndfc* =	2,7795				
Se_C =	1,051				
$IV_{95\ \%\ confianza}$ =	142,500	±	2,7795	*	1,051
Valor Inferior	139,58				
Valor Superior	145,42				

Consideraciones estadísticas para obtener el Intervalo de verificación del TV

c) En una primera etapa se utilizan los mismos datos y resultados obtenidos en la verificación de la precisión:

TV + (t1 - α/2 ; ndfc * SeC)

Los resultados obtenidos en las mediciones para verificación de la precisión son útiles en la evaluación de la veracidad

Establecer el valor promedio de las mediciones del experimento de verificación. Este es el valor que debe estar en el IV del TV

Etapa número 1 tiene como objetivo: verificar que la media obtenida en el experimento de 5 corridas y 5 replicados diarios, se encuentre en el intervalo de confianza de la media que declara el grupo par para el material de control evaluado (Valor Verdadero, TV).

Replicados	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
	02-11-22	02-11-22	02-11-22	02-11-22	02-11-22
1	140	140	140	141	139
2	139	143	138	144	140
3	138	141	136	142	141
4	138	143	141	143	138
5	140	137	136	144	141
Número de replicados, n			5		
Número de días de medición, D			5		
sumatoria de las mediciones	695,00	704,00	691,00	714,00	699,00
Cálculo de la gran media. Promedio de las 25 mediciones			140,12		

Media del experimento

d) Luego se debe realizar el cálculo de la incertidumbre estándar combinada (Se_c), para la cual se necesita el error estándar de la media (Se_x) y la incertidumbre del valor verdadero (Se_{RM}):

Cálculo del error estándar de la media, obtenida del experimento de verificación

$Se_{\bar{x}}$ =

Cálculo de incertidumbre del valor verdadero

Se_{RM} =

Cálculo incertidumbre estándar combinada

$Se_C = \sqrt{(Se_{\bar{x}})^2 + (Se_{RM})^2}$

Calcular la incertidumbre del material de referencia (corresponde a la incertidumbre del valor evaluado)	Se_{RM}
Calcular la incertidumbre de la media obtenida a través del experimento (error estándar de la media)	$Se_{\bar{x}}$
Cálculo del Error Estándar de la Media $Se_{\bar{x}}$ Considera S^2_R, S^2_{WL}, N corridas, N replicados	
Varianza de la Repetibilidad S^2_R	3,16
Varianza precisión Intermedia S^2_{WL}	5,70
Número de Corridas (nRun)	5,00
Número de Réplicas por día (nRep)	5,00
$Se_{\bar{x}}$ =	**0,80**
Cálculo Incertidumbre Estándar Material de Referencia (Se_{RM}) (Error estándar del valor verdadero, TV)	
Desv. Estándar grupo par (SDg)	4,50
N° laboratorios grupo par (Ng)	43,00
$Se_{RM} = \frac{S\ grupo\ par}{\sqrt{n}\ (N°\ lab\ grupo\ par)}$	**0,69**
Cálculo Incertidumbre Estándar Combinada Se_C del Material de Referencia (Se_{RM}) (Error estándar del valor verdadero, TV) y Error Estándar de la Media $Se_{\bar{x}}$	
$Se_{\bar{x}}$ =	0,80
Se_{RM} =	0,69
Se_C =	**1,051**
$Se_C = \sqrt{(Se_{\bar{x}})^2 + (Se_{RM})^2}$	

Sec: se usará para el cálculo del IV

e) Luego de la estimación del *tau*, que corresponde al cuociente entre el error estándar del valor asignado (Se_{RM}) y el error estándar de la media (Se_x), se deben calcular los grados de libertad (ndf_c), incorporando el número de laboratorios participantes (para muestras de control externo):

calcular

Los grados de libertad obtenidos están en relación al tau y al número de laboratorios participantes que aportan el valor verdadero

Interpole en la tabla 15 A de la Guía CLSI EP 15 A3, el valor *tau* obtenido, teniendo en cuenta el número de laboratorios que aportan el valor verdadero

Interpole en la tabla 15A, en la columna más cercana al "N_{RM}" de laboratorios participantes y considere el valor *dfc* que corresponda al valor más cercano al *tau* calculado

Tabla 15A: *dfc*, grados de libertad para error estándar combinado de la media y valor verdadero como una función de la razón del error estándar del material de referencia y el error estándar de la media (tau= SeRM/SeX), para un experimento de 5 corridas con 5 replicados por corrida y NRM = 10, 20, 50, 100 y más de 200 Laboratorios participantes.

10	Lab.	20	Lab.	50	Lab.	100	Lab.	200	Lab.
tau	*dfc*	*tau*	*dfc*	*tau*	*dfc*	*tau*	*dfc*	*tau*	*dfc*
0,000	4	0,000	4	0,000	4	0,000	4	0,000	4
0,349	5	0,346	5	0,344	5	0,344	5	0,344	5
0,490	6	0,481	6	0,477	6	0,475	6	0,475	6
0,600	7	0,582	7	0,573	7	0,571	7	0,569	7
0,698	8	0,666	8	0,652	8	0,647	8	0,464	8
0,791	9	0,739	9	0,718	9	0,713	9	0,710	9
0,886	10	0,806	10	0,778	10	0,770	10	0,766	10
0,991	11	0,869	11	0,831	11	0,821	11	0,816	11
1,126	12	0,929	12	0,880	12	0,867	12	0,861	12
1,500	13	0,987	13	0,925	13	0,910	13	0,903	13
2,175	12	1,045	14	0,968	14	0,949	14	0,941	14

tau calculado: 0,862

Número de laboratorios: 43

Grados de libertad ndfc: 12

f) Posteriormente se debe construir el intervalo de verificación del valor verdadero, con la finalidad de realizar la verificación estadística y la evaluación clínica del resultado de verificación de la veracidad o sesgo:

calcular calcular calcular

$$IV\ (95\ \%\ confianza) = TV \pm (t_{1-\alpha/2}\ ;\ ndfc * SeC)$$

Valor Evaluado, TV	142,500
Valor $t_{1-\alpha/2}$; ndfc =	2,7795
Se_C =	1,051
IV $_{95\ \%\ confianza}$ =	142,500 ± 2,7795 × 1,051
Valor Inferior	139,58
Valor Superior	145,42

g) Evaluación e interpretación de verificación de la veracidad desde el punto de vista estadístico y desde la perspectiva de la evaluación clínica.

- Verificación de la veracidad desde el punto de vista estadístico:

Evalúe si el promedio (media),obtenido en el experimento de 5 corridas y 5 replicados se encuentra en el intervalo de verificación del valor verdadero TV			
Si el valor obtenido se encuentra en el intervalo de verificación para el TV, el usuario ha demostrado la verificación de la veracidad estadística			
Intervalo de Verificación:	139,58	142,50	145,42
Promedio Valor Experimento	140,12		
Resultado Evaluación de la Veracidad	Veracidad Confirmada		

- Verificación de la veracidad desde el punto de vista clínico:

Etapa número 8 , debe evaluar si el experimento es consistente en función del requisito de calidad definido para el procedimiento de medida. Esta evaluación debe ser considerando la incertidumbre del intervalo de verificación obtenido, para ello calcular la incertidumbre máxima expandida y compararla con el requisito de calidad máximo aceptable para error sistemático, de acuerdo al presupuesto establecido para Error Sistemático	
Incertidumbre Combinada Expandida:	$\frac{\text{Valor superior IV - Valor inferior IV}}{2}$
Incertidumbre Combinada Expandida =	**2,92**
Sesgo Máximo Permitido (50 % presupuesto del Requisito de Calidad para Error Sistemático), en concentración	**18,03**
Resultado Evaluación:	Incertidumbre combinada menor al requisito máximo aceptable para error sistemático. El experimento tiene la capacidad de detectar un sesgo clínicamente significativo

Etapa número 9 , debe evaluar si el sesgo obtenido en el experimento es menor al requisito de calidad definido para el procedimiento de medida. Esta evaluación debe ser considerando el sesgo obtenido en concentración. Compararlo con el requisito de calidad máximo aceptable para error sistemático en concentración, de acuerdo al presupuesto establecido para Error Sistemático	
Sesgo Obtenido en concentración	Media obtenida - Valor Evaluado
Media Obtenida en el experimento	140,12
Valor Evaluado	142,50
Sesgo	**-2,38**
Sesgo Máximo Permitido (50 % presupuesto del Requisito de Calidad para Error Sistemático), en concentración	**18,03**
Resultado Evaluación:	El Sesgo del procedimiento de medida es menor al requisito máximo aceptable para error sistemático. El experimento tiene un sesgo aceptable clinicamente para el nivel de concentración evaluada

Etapa número 10 , debe evaluar si el sesgo obtenido en el experimento es menor al requisito de calidad definido para el procedimiento de medida. Esta evaluación debe ser considerando el sesgo obtenido en %. Compararlo con el requisito de calidad máximo aceptable para error sistemático en %, de acuerdo al presupuesto establecido para Error Sistemático	
Sesgo Obtenido en %	$\frac{\text{Media obtenida - Valor Evaluado}}{\text{Valor Evaluado}} \times 100{,}00$
Media Obtenida en el experimento	140,12
Valor Evaluado	142,50
Sesgo %	**-1,67%**
Sesgo Máximo Permitido (50 % presupuesto del Requisito de Calidad para Error Sistemático) en porcentaje(%)	**12,65%**
Resultado Evaluación:	El Sesgo del procedimiento de medida es menor al requisito máximo aceptable para error sistemático. El experimento tiene un sesgo aceptable clinicamente para el nivel de concentración evaluada

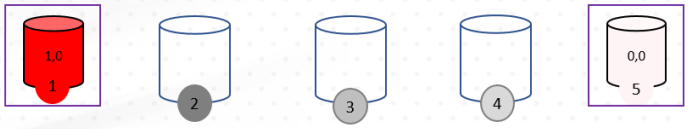
ANEXO N°6.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN DEL PANEL DE LINEALIDAD PARA CALCIO

(Basado en el documento del CLSI EP 06-A2)

Se desea verificar la linealidad de un procedimiento de medida que informa el nivel de calcio en suero con un intervalo de linealidad declarado de 0.80 a 20.10 mg/dL. Para ello se prepara el siguiente panel de linealidad, a partir de una muestra alta y baja, ambas muestras de pacientes.

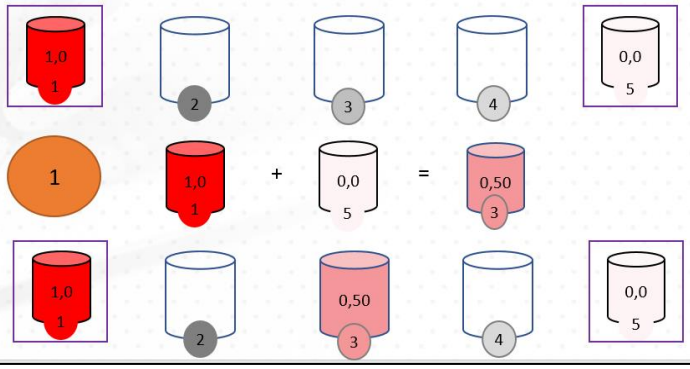
- Cantidad de muestras del panel: 5
- Muestra alta (H): muestra de paciente de 19.615 mg/dL (cercana al ULLI)
- Muestra baja: muestra de paciente de 0.850 mg/dL (cercana al LLLI)
- Cantidad de muestras preparadas: 3
- Cantidad de pasos del procedimiento de preparación: 3
- Esquema de preparación: mezcla de volúmenes iguales de las muestras señaladas en cada paso
- Partimos de dos muestras sin diluir:



Paso 1

Llevemos los valores en la tabla:
Muestra 1(H): 19.615 mg/dL
Muestra 5 (L): 0.850 mg/dL

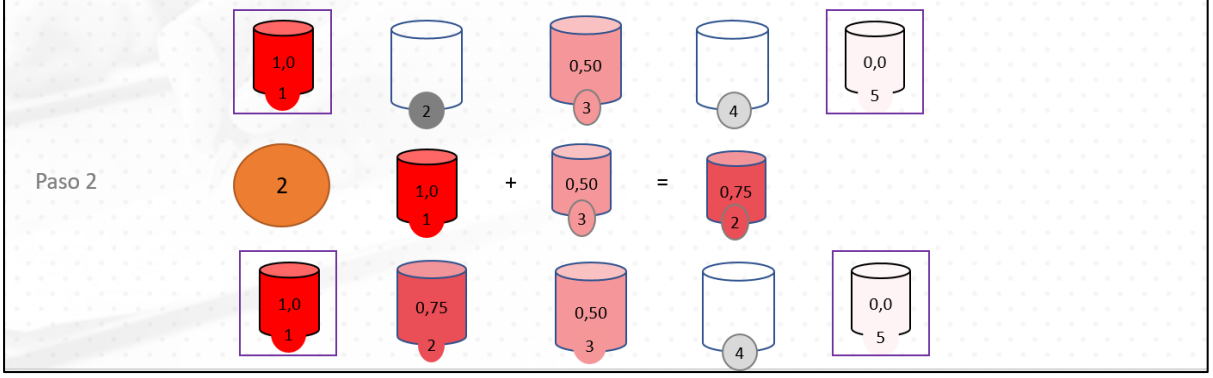
PH_i	N° de Muestra	N° de Paso	Valor asignado (mg/dL)
1.000	1	-	19,615
	2		
	3		
	4		
0.000	5	-	0,850



Paso 2

Llevemos los valores en la tabla:
Muestras=$P_{Hi} * H + (1-P_{Hi}) * L$
Muestra 3= $0.50 * 19.615 + 0.50 * 0.850$
Muestra 3= 10.233 mg/dL

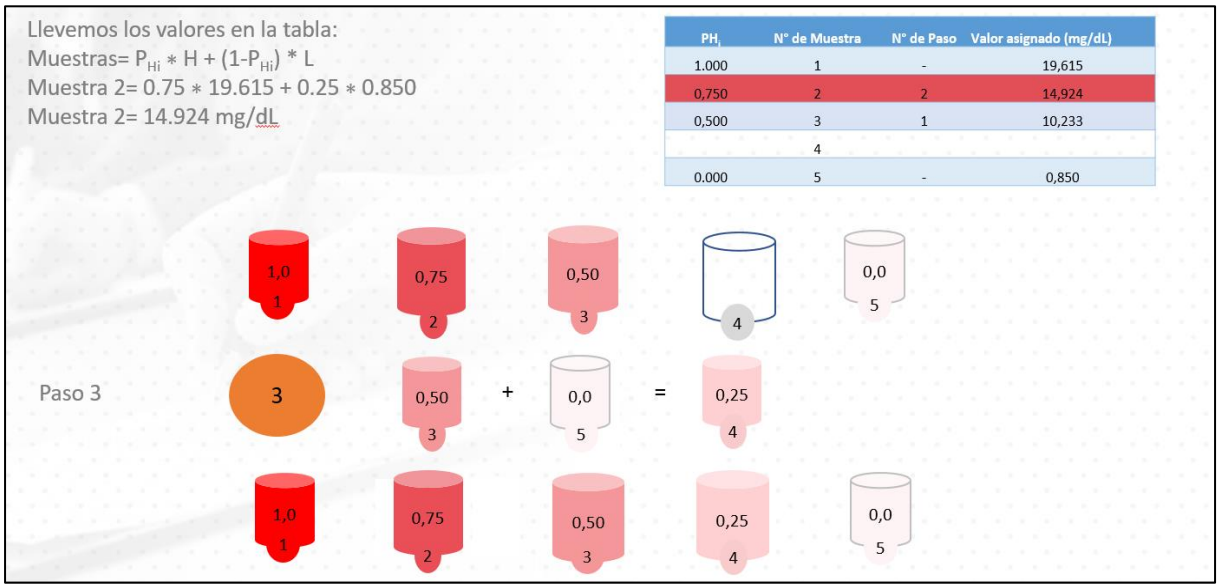
PH_i	N° de Muestra	N° de Paso	Valor asignado (mg/dL)
1.000	1	-	19,615
	2		
0,500	3	1	10,233
	4		
0.000	5	-	0,850



Paso 3

Llevemos los valores en la tabla:
Muestras= $P_{Hi} * H + (1-P_{Hi}) * L$
Muestra 2= $0.75 * 19.615 + 0.25 * 0.850$
Muestra 2= 14.924 mg/dL

PH_i	N° de Muestra	N° de Paso	Valor asignado (mg/dL)
1.000	1	-	19,615
0,750	2	2	14,924
0,500	3	1	10,233
	4		
0.000	5	-	0,850



Llevemos los valores en la tabla:

Muestras=$P_{Hi} * H + (1-P_{Hi}) * L$

Muestra 4= $0.25 * 19.615 + 0.75 * 0.850$

Muestra 4= 5.541 mg/dL

PH_i	N° de Muestra	N° de Paso	Valor asignado (mg/dL)
1.000	1	-	19,615
0,750	2	2	14,924
0,500	3	1	10,233
0,250	4	3	5,541
0.000	5	-	0,850

ANEXO N°7.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Exámenes Cuantitativos: Conjunto de operaciones que determinan el valor de una propiedad. Ref.19.

Calibración: Operación que, bajo condiciones especificadas, establece en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medición asociadas obtenidas a partir de los patrones de medición, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medición a partir de una indicación. Ref.8.

Incertidumbre: Parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mensurando. Adaptado de Ref.9.

Intervalo de referencia (IR): Es el que está comprendido e incluye los límites de referencia superior e inferior, dentro de los cuales se ubica un porcentaje (generalmente el 95%) de los valores de referencia para una población objetivo especificada. Ref.10.

Límite de Detección (LD): Es la concentración mínima de un analito en la matriz de una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo condiciones analíticas específicas Ref.10.

Límite de Cuantificación (LQ): Es la cantidad más baja de un mensurando en un material que puede ser determinada cuantitativamente con una exactitud establecida (como error total o como requerimientos independientes para sesgo y precisión) bajo condiciones experimentales establecidas (Adaptado de nomenclatura IUPAC e ISO 18113-1).

Linealidad: Capacidad de un ensayo (dentro un rango dado) de generar resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra evaluada. Ref.3.

Magnitud: Propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia. Adaptado de Ref.9.

Material de Referencia (MR): Material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades cualitativas. Ref.8.

> **Nota 1:** El examen de una propiedad cualitativa comprende la asignación de un valor a dicha propiedad y de una incertidumbre asociada. Esta incertidumbre no es una incertidumbre de medida.
>
> **Nota 2:** Los materiales de referencia con o sin valores asignados pueden servir para controlar la precisión de la medida, mientras que únicamente los materiales con valores asignados pueden utilizarse para la calibración o control de la veracidad de medida.
>
> **Nota 3:** Los materiales de referencia comprenden materiales que representan tanto magnitudes como propiedades cualitativas.

Material de referencia certificado (MRC): Material de referencia acompañado de un certificado cuyo(s) valor(es) de la(s) propiedad(es) es (son) certificado(s) por un procedimiento que establece su trazabilidad

a una realización exacta de la unidad en la cual los valores de propiedad son expresados y para la cual cada valor certificado está acompañado de una incertidumbre a un nivel de confiabilidad indicado. Ref.8.

Muestra de control: Material de composición conocida usado con el propósito de dar seguimiento al proceso analítico, que debe ser similar, conmutable, a las muestras que están siendo analizadas como muestras problema, en cuanto a la matriz, y al estado físico de preparación y el intervalo de concentración del analito. Ref.14.

Parámetros de desempeño del método (declarados por el fabricante): Son las propiedades, características o capacidades cuantificables del método que indican su grado de calidad; incluyen: exactitud, efecto de matriz, precisión (repetibilidad, reproducibilidad), veracidad, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, intervalo analítico, sensibilidad, robustez. Todas estas características relacionadas con los resultados obtenidos. Ref.14.

Precisión: Grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos, utilizando una muestra homogénea, bajo condiciones establecidas. La precisión sólo depende de la distribución de los errores aleatorios y no se relaciona con el valor verdadero o el específico. La medida de precisión se expresa usualmente en términos de la imprecisión y se calcula como una desviación estándar de los resultados del ensayo. Una menor precisión está reflejada por una mayor desviación estándar. Adaptado de Ref. 2, 14 y 19.

Precisión Intermedia: Precisión de medición bajo un conjunto de condiciones de precisión intermedia. Condición de medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento de medición, el mismo lugar y mediciones repetidas del mismo objeto u objetos similares durante un periodo amplio de tiempo, pero que puede incluir otras condiciones que involucren variaciones. Ref. 8.

> **Nota 1** Las variaciones pueden comprender nuevas calibraciones, patrones, operadores y sistemas de medición.
>
> **Nota 2** Conviene que, en la medida de lo posible, una especificación sobre las condiciones indique qué condiciones cambiaron y cuáles no.
>
> **Nota 3** En química, el término “condición de precisión inter-serie” se utiliza algunas veces para referirse a este concepto.

Precisión Intralaboratorio: Imprecisión obtenida durante un tiempo definido dentro de las mismas instalaciones, usando el mismo equipo y con los mismos analistas. La calibración y los reactivos pueden variar. Adaptado de Ref.2.

Rango Lineal: Rango donde los resultados de las pruebas son aceptablemente lineales; es decir, donde el error de no linealidad es menor que el criterio de error. Ref.3.

Rango de Medición Analítico (AMR): Rango de valores del análisis que un método puede medir directamente en una muestra sin ninguna dilución, concentración u otro pre tratamiento que no es parte del análisis habitualmente. Ref.3.

Regresión Lineal: Cálculo estadístico que da como resultado parámetros que describen los valores lineales. Relación entre los valores de una variable independiente y una variable dependiente. El cálculo matemático se basa en la definición matemática de una línea ($y=mx+b$). Ref.3.

Repetibilidad: Es el grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas obtenidas bajo condiciones de repetibilidad. Es decir, es la medida de la precisión en condiciones bajo las cuales se obtienen resultados independientes de una prueba con el mismo método, con los mismos accesorios de laboratorio, en el mismo laboratorio, por el mismo operador usando el mismo equipo en intervalos de tiempo cortos. Adaptado de Ref.19

Validación: Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos del método para una utilización o aplicación específica prevista. Ref.19.

Valor atípico: Un valor extremo en un conjunto de valores de referencia biológicos es un valor extremadamente alto o bajo que se sitúa fuera de un intervalo de tolerancia definido con todos los valores del conjunto. También conocido como aberrante, *outlier*. Adaptado de Ref.7.

Veracidad: Grado de concordancia existente entre la media aritmética de un gran número de resultados y el valor verdadero o aceptado como referencia. Se relaciona con la presencia de errores de tipo sistemático, también llamado "sesgo" o "Bias"; que puede expresarse como un valor absoluto o relativo al valor verdadero. El término sesgo se utilizó por muchos años, pero a causa de objeciones de carácter filosófico en campos de la medicina y leyes, se prefirió acentuar el aspecto positivo reemplazándolo por el término "veracidad". Adaptado Ref. 14.

Verificación: Confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados. La verificación consiste en evaluar el desempeño del análisis para demostrar que cumple con los requisitos para el uso previsto, que fueron especificados como resultado de su validación. Ref.19.