



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

Measurement uncertainty in medical analysis laboratories

Carboni Huerta Roberto,* Sáenz Flor Klever[‡]

Palabras clave:
 Incertidumbre,
 laboratorios clínicos,
 modelos, ISO,
 Nordtest.

Keywords:
*Uncertainty, clinical
 laboratories, models,
 ISO, Nordtest.*

* Sociedad Chilena de Química Clínica, Consultor en Sistema de Gestión de Calidad.
 ‡ Sociedad Ecuatoriana de Patología Clínica, Postgrado de Patología Clínica Universidad Central del Ecuador, Gerente de Calidad Synlab. *Solutions in Diagnostics* (Ecuador).

Correspondencia:
Roberto Carboni Huerta
 E-mail: rcarboni@laboratoriiconsultores.cl

Recibido:
 09/08/2019
 Aceptado:
 23/09/2019

RESUMEN

Se efectúa una breve revisión histórica de los modelos de estimación de la incertidumbre de medida que durante los últimos años se han propuesto para el laboratorio clínico, como una forma de satisfacer el requisito 5.5.1.4 ISO 15189:2012. La recopilación inicia con el modelo genérico GUM, del modo *bottom-up*, adaptado a la química por EURACEHM, que al requerir evaluar la incertidumbre desde sus componentes básicos, lo tornaron complejo, de difícil aplicación a la rutina de los laboratorios y sin aplicación práctica. Le siguen modelos simplificados del tipo *top-down*, uno propuesto por el Real Colegio de Patólogos de Australasia (RCPA) y luego por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), los que priorizan el aporte de la precisión intermedia en el mediano plazo y agregan otros aportes como la incertidumbre del calibrador y eventualmente la correspondiente al factor de corrección del error sistemático. La aplicación experimental de este modelo demuestra que la incertidumbre expandida se mantiene virtualmente constante en el largo plazo y no refleja el comportamiento de los procesos analíticos cuando se evalúan los datos obtenidos desde las intercomparaciones. Estos conceptos se encuentran presentes en la Guía ISO DTS 20914:2018 que se encuentra en una etapa muy preliminar de elaboración. Se evalúa luego el mecanismo de estimación de incertidumbre propuesto por Nordtest, que incluye los datos de la precisión intermedia obtenida desde la rutina del control de calidad interno y el sesgo obtenido de los resultados de las pruebas de intercomparación, mostrando experimentalmente que respecto a los otros modelos, refleja en forma más realista el comportamiento de los procedimientos de análisis a largo plazo. El taller considera proponer la inclusión del modelo Nordtest a la Guía ISO DTS 20914:2018, como procedimiento de cálculo alternativo.

ABSTRACT

A brief historical review of the measurement uncertainty estimation models that have been proposed for the clinical laboratory in recent years as a way to satisfy requirement 5.5.1.4 ISO 15189:2012 is carried out. The compilation begins with the generic model GUM, in the «Bottom-Up» mode, adapted to the chemistry by EURACEHM, which when required to evaluate the uncertainty from its basic components, made it complex, difficult to apply to the routine of laboratories and without practical application. This is followed by simplified models of the «Top-Down» type, one proposed by the Royal College of Australasian Pathologists (RCPA) and then by the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCML), which prioritize the contribution of intermediate precision in the medium term and add other contributions such as the uncertainty of the calibrator and eventually the one corresponding to the correction factor of the systematic error. The experimental application of this model demonstrates that expanded uncertainty remains virtually constant over the long term and does not reflect the behavior of analytical processes when evaluating data obtained from intercomparisons. These concepts are present in ISO Guide DTS 20914:2018 which is in a very preliminary stage of development. The uncertainty estimation mechanism proposed by Nordtest is then evaluated, which includes the intermediate precision data obtained from the internal quality control routine and the bias obtained from the results of the intercomparison tests, experimentally showing that with respect to the other models, it more realistically reflects the behavior of the long-term analysis procedures. The Workshop considers proposing the inclusion of the Nordtest model to the ISO DTS Guide 20914:2018, as an alternative calculation procedure.

INCERTIDUMBRE DE MEDIDA E ISO 15189

Tradicionalmente el desempeño de los procedimientos analíticos cuantitativos en los laboratorios de análisis médicos se ha evaluado al emplear el modelo de error total (TE), donde

[†] Para el caso del presente documento la denominación de Laboratorio de Análisis Médicos es equivalente a Laboratorio Clínico y se emplea de manera indistinta a lo largo del texto.
⁺⁺ Tema presentado en el Taller Regional de Latinoamérica y el Caribe-Ecuador 2018. Interpretación de Requisitos Críticos de la ISO 15189:2012. Quito, septiembre 2018.

se considera para su cálculo el aporte de la precisión intermedia obtenida del control interno de rutina y el error sistemático que proviene habitualmente de los programas de control externo de la calidad, considerando que el error alude a la «diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia» (VIM).

El cálculo del error total (TE) recurre al sesgo (bias) como un estimado del error sistemático, y al CV como la expresión relativizada de la desviación estándar (coeficiente de variación) a un nivel de confianza dado (por lo general 95% a una sola cola), expresado como puntaje Z, equivalente a 1,65.¹

La primera versión de la Norma ISO 15189:2003 en su apartado 5.6.2, solicitaba que el laboratorio determinara la incertidumbre de los resultados cuando fuese «relevante y posible», tomando en cuenta las fuentes contribuyentes que pueden incluir la preparación de la muestra, selección de la porción de la muestra, calibradores, materiales de referencia, magnitudes utilizadas, equipos usados, condiciones ambientales, condición de la muestra, cambios de operador, entre otros.² Las guías disponibles para cálculo de incertidumbre no contaban con modelos aplicables para analitos en el ámbito clínico, por lo que la consideración de «relevante y posible» permitió que los laboratorios la declarasen como ni relevante ni posible, persistiendo entonces el uso del cálculo del error como una medida de desempeño y de establecimiento de objetivos de calidad analítica como evidencia de competencia técnica.³

La tercera versión en 2012 de ISO 15189 modificó el requisito relativo a la incertidumbre de medida, lo cual provocó que fuera obligatorio, además de solicitar que se definieran los requisitos para el mismo: «el laboratorio debe determinar la incertidumbre de medida para cada procedimiento de medición en la fase analítica utilizada para obtener los valores cuantitativos medidos en las muestras de los pacientes. El laboratorio debe definir las características del desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición y revisar de manera regular las estimaciones de la incertidumbre de medida». El cumplimiento de este requisito se ha convertido en un problema para los laboratorios a causa de que las entidades de acreditación, más cercanas a los requisitos ISO 17025, exigen su cálculo por sobre la gestión habitual del error total, sin considerar que el mecanismo de cálculo de la incertidumbre aún no ha sido consensuado por la comunidad científica de los laboratorios de análisis médicos, quienes en los últimos años han propuesto de manera independiente algunos mecanismos para el cálculo y definición de sus límites de aceptación.⁴

MODELOS DE CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). Esta guía fue publicada en el año 1993 y propone un modelo de estimación de la incertidumbre de medida, unificado para las ciencias y la tecnología, el que fue adaptado a la química analítica de manera inmediata en el documento *Guía CG 4 EURACHEM/CITAC (Cuantificación de la incertidumbre en medidas analíticas)*. Al igual que el GUM, la propuesta EURACHEM considera un mecanismo laborioso y una matemática compleja de aplicar en un procedimiento analítico, el cual inicia con la definición del mensurando, seguida de la identificación de las fuentes potenciales, aporte a la incertidumbre y su respectiva cuantificación experimental en forma de desviaciones estándar que, luego de ser convertidas en una incertidumbre estándar combinada, se transforman en incertidumbre expandida por medio de un factor de cobertura k, escogido según el nivel de confianza deseado (por lo general 95%, k = 2). Este tipo de modelos que inician estudiando las fuentes primarias de incertidumbre se conocen como *bottom-up*, «de abajo hacia arriba».^{5,6}

Las publicaciones sobre las primeras aplicaciones de este modelo demostraron que para calcio y glucosa en suero humano, su aplicación sólo podría ser efectuada en laboratorios de referencia metrológica, y confirmaron la dificultad de ser implementado en los procedimientos analíticos de rutina de un Laboratorio clínico, especialmente si se considera la no exclusión de los componentes de incertidumbre preanalítica.⁷

Modelo RCPA (2004), del Real Colegio de Patólogos de Australasia, (RCPA) *Guideline Uncertainty of Measurement*⁸ mencionó con respecto al GUM, que las evaluaciones minuciosas de la incertidumbre eran poco prácticas e innecesarias en el laboratorio clínico, debiendo priorizar en el cálculo sólo los factores que tuvieran una influencia significativa en el resultado final.

Por ello, recomendó en forma preliminar, mientras elaboraban una pauta definitiva, calcular la incertidumbre expandida en base a la siguiente fórmula:

$$U = CV * 2 (IC_{95\%})$$

Consideraban que este modelo simple, exento de cálculos complejos, era una aproximación razonable siempre que se tomara en cuenta que al analizar las numerosas fuentes de incertidumbre de un procedimiento analítico, era la imprecisión intermedia (imprecisión interserial) la que incluía la mayoría de los factores que se consideraban significativos como aporte a la incertidumbre de medida,

obtenida en el mediano plazo a partir del control de calidad interno.

Modelo SEQC^{ML}. El Comité Científico - Comisión de Metrología de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}),⁹ al igual que en el modelo RCPA, indicó en 2009 que los componentes relevantes de la incertidumbre de medida como la estabilidad de la muestra, las calibraciones, los diferentes volúmenes de trabajo, los cambios de lote de los reactivos, los instrumentos de medida, las competencias del personal y las condiciones ambientales, por mencionar algunas de entre las más importantes, se encuentran contenidas en la estimación de la variabilidad en la ejecución del procedimiento de medida en condiciones de rutina en el laboratorio, la cual puede ser obtenida a través del control de calidad interno con materiales de control, y por lo menos durante seis meses.

Su propuesta considera además, el conocimiento por parte del laboratorio de la trazabilidad del material de calibración y por consecuencia, de su incertidumbre, la que de acuerdo con la directiva 98/79/EC para dispositivos de diagnóstico médico, debería ser proporcionada por el fabricante.

Este modelo de cálculo de la incertidumbre de medida asume que el error sistemático que pudiera estar presente en el procedimiento debería ser eliminado o corregido en forma preliminar o ignorado, si está dentro de un intervalo de aceptación. Incluye, por cierto, la posibilidad de introducir en la incertidumbre combinada, además de la incertidumbre del calibrador, el eventual aporte que proviene de la incertidumbre del factor de corrección del error sistemático, misma que se obtiene en una condición de comparación de procedimientos a partir de la pendiente, calculando el factor de corrección, que no es más que la cuarta parte de la diferencia entre el valor superior e inferior del intervalo de confianza (95%) de la pendiente.¹⁰

El cálculo de incertidumbre combinada propuesta se obtiene de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de la precisión intermedia de al menos seis meses, la incertidumbre estándar del calibrador informado por el fabricante y el aporte de la incertidumbre del factor de corrección de error sistemático si estuviera presente a partir de la siguiente fórmula:

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

- U_c : incertidumbre estándar combinada relativa (%).
- CV_{id} : imprecisión (coeficiente de variación) intermedio o interdiario, a partir del control de calidad interno.

- U_{cal} : incertidumbre estándar relativa (%) del valor asignado al calibrador.
- U_{fc} : incertidumbre estándar relativa (%) del factor empleado para corregir un error sistemático.

Posteriormente para obtener la incertidumbre expandida (U), la incertidumbre estándar combinada se multiplica por un factor de cobertura $k = 2$, para un nivel de confianza de 95%.

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

Modelo ISO/DTS 20914:2018. El comité ISO TC 212 ha aprobado como Guía por votación en etapa 30.60, el documento *Medical Laboratories-Practical Guide for the Estimation of Measurement Uncertainty*,¹¹ el cual aún se encuentra en condición preliminar y sujeto a comentarios de los países miembros. El documento completo ha circulado en los Comités Espejo ISO TC 212 y aún no puede ser divulgado ni tratado en su totalidad.

Además de requerir una previa especificación del mensurando, define que en condiciones de uso de un kit diagnóstico comercial, será responsabilidad del fabricante definir la cadena de trazabilidad del calibrador contenido en el kit, respecto a algún material de referencia del más alto orden metrológico disponible e informar al usuario la incertidumbre de medida que contiene, producto de su nivel. Al igual que en el modelo propuesto por SEQC^{ML}, sugiere obtener la incertidumbre estándar combinada de un mensurando y como la raíz cuadrada de la suma de tres componentes al cuadrado ($U_{(Y)}$):

- La precisión intermedia del largo plazo como elemento esencial de la variabilidad (u_{RW}), obtenida desde el control de calidad interno.
- La incertidumbre estándar del calibrador, informada por el fabricante del kit reactivo (U_{cal}).
- La incertidumbre asociada a la corrección del sesgo (bias), si aplica (U_{bias}).

Incertidumbre combinada incluyendo la incertidumbre del sesgo:

$$u_{(Y)} = \sqrt{u_{RW}^2 + u_{cal}^2 + u_{bias}^2}$$

Incertidumbre combinada sin aporte del sesgo

$$U = \sqrt{u_{RW}^2 + u_{cal}^2}$$

La guía propone el uso de material de referencia certificado (CRM) para la estimación del sesgo (bias), que ejecutado en condiciones de repetibilidad, permitiría comprobar si éste debe ser integrado al cálculo cuando la diferencia entre la media del CRM y la media del ejercicio de repetibilidad sea mayor a dos veces la incertidumbre del sesgo, calculado como la raíz de la suma de la incertidumbre del material de referencia RM, sumada al cuadrado de la desviación estándar de la media, obtenida desde la repetibilidad.

Por último, una vez obtenida la incertidumbre estándar combinada, incluya o no la incertidumbre de ésta, se amplifica por un factor de cobertura $K = 2$ para un nivel de confianza de 95%, a fin de obtener la incertidumbre expandida U .

$$U = 2 * \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{cal}^2 + u_{bias}^2}$$

$$U = 2 * \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{cal}^2}$$

La aplicación experimental de este modelo, que en esencia es similar al modelo propuesto por SEQC^{ML}, muestra que la precisión intermedia en el largo plazo es bastante constante y no representa variaciones significativas en el tiempo. Cuando a la estimación de la incertidumbre se le agrega el aporte del calibrador, se adiciona otra constante que puede ser o no acompañada del sesgo. Los datos obtenidos con este modelo, graficados en el curso de los años, muestran que la incertidumbre expandida es un valor virtualmente constante sin variaciones significativas en el tiempo. Por otro lado, cuando se mantienen gráficas del sesgo en el largo plazo, obtenido de los resultados de las pruebas de intercomparación, se observa que éste puede llegar a ser importante y con un comportamiento sinuoso entre año y año, aun cuando sea tolerable. Esta situación, observada de manera experimental, insinúa que puede ser posible determinar otro modelo de estimación de la incertidumbre para la rutina del laboratorio clínico, que además de la precisión intermedia, considere el aporte del sesgo, pero ahora obtenido desde las pruebas de intercomparación.

Modelo Nordtest. Este modelo fue publicado originalmente en el documento *Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537-Edition 3.1)*,¹² con el objeto de proporcionar en forma práctica al laboratorio un conjunto de cálculos para estimar la incertidumbre de medida, los cuales se fundamentan en datos de validación y/o control de calidad interno y externo ya existentes, de acuerdo con la

directriz de acreditación europea/12/, el Informe Técnico EuroLab No. 1/3/y el ISO/DTS 21748 Guía/8/.

Al igual que otros modelos antes expuestos, requiere una especificación del mensurando, con lo que se identifica al menos el analito a medir, la magnitud, sus unidades y el procedimiento de medida. El modelo de estimación propuesto considera los datos de la precisión intermedia en el mediano plazo u_{RW} , calculada desde el control de calidad interno, como componente esencial de la variabilidad que conformará la incertidumbre de medida, a lo que se suma el aporte de la incertidumbre del sesgo U_{bias} (bias), obtenido desde los resultados del programa de intercomparación, en el mismo periodo de tiempo.

La incertidumbre estándar combinada, quedaría entonces como:

$$u_c = \sqrt{u_{Rw}^2 + u_{bias}^2}$$

Se requiere que la incertidumbre del sesgo U_{bias} , cuya obtención es diferente a los modelos anteriores, provenga de los resultados de las pruebas de intercomparación, requiriendo dos componentes: RMS_{bias} y $u(Cref)$.

- RMS_{bias} es obtenido como la media cuadrática de los errores de medida (bias según TR537) obtenidos como la diferencia porcentual entre el valor informado y el valor de consenso.

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum (bias_i)^2}{n}}$$

- $u(Cref)$, corresponde a la incertidumbre del valor de consenso, obtenida como una desviación estándar de la media de consenso: para lo cual se debe disponer de la desviación estándar del grupo de comparación sR y el número de participantes (n).

$$u(Cref) = \frac{sR}{\sqrt{n}} \quad U_{bias} = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(Cref)^2}$$

Obtenemos entonces la incertidumbre estándar combinada U_c que amplificada por un factor de cobertura $K = 2$ para un nivel de confianza de 95% nos informa de la incertidumbre expandida U .

$$U = 2 * u_c$$

El modelo Nordtest, se muestra de fácil implementación y tratamiento en cualquier planilla de cálculo, permitiendo su aplicación en laboratorios clínicos sin

grandes recursos informáticos o técnicos. Este modelo ya ha sido propuesto para su uso por la *American Association for Laboratory Accreditation (A2LA)*.¹³

CONCLUSIONES

La publicación de GUM y la aplicación EURACHEM evidenciaron en la comunidad del laboratorio clínico que el modelo de estimación de incertidumbre de medida, de tipo *bottom-up*, no tendría aplicación práctica en procedimientos analíticos de rutina y sólo justificaría su uso en procedimientos de análisis implementados por organizaciones de alto nivel tecnológico de investigación o relacionados a procedimientos de métodos de referencia.

La simplificación del modelo propuesto por RCPA tampoco satisfizo los requerimientos en este tema, ya que al incluir la precisión intermedia como aporte a la incertidumbre, dejaba afuera otros aportes que se consideran significativos.

La propuesta de **SEQC^{ML}** consideró además del mayor aporte a la variabilidad incluido en la precisión intermedia del mediano o largo plazo, el aporte de la incertidumbre del calibrador y del factor de corrección del error sistemático, mecanismo que fue explicado en particular como producto de una comparación de procedimientos. No abonó criterios respecto a cuándo sería importante incluir este aporte o cuándo declararlo despreciable y no incluirlo del todo en el cálculo.

La propuesta del comité ISO TC 212, que se encuentra en el documento preliminar ISO/DTS 20914:2018, aún sujeta a comentarios y/o aportes de los países miembros, sugiere hasta ahora un mecanismo similar al propuesto por **SEQC^{ML}** en el que se considera el aporte de la precisión intermedia, la incertidumbre del calibrador y en forma optativa el aporte del error sistemático, para el cual define una forma de obtención y un criterio de aceptación. Se debe tener en cuenta que este documento se encuentra en etapa de elaboración y los comentarios que se han planteado se refieren al estado actual de desarrollo.

La observación de los resultados obtenidos a la aplicación de este modelo muestra que la incertidumbre expandida se mantiene muy uniforme en tiempo, ya que depende de forma sustancial del aporte de la precisión intermedia, y que en un procedimiento analítico bajo riguroso control estadístico se mantiene muy estable.

Como se ha mencionado, tanto el modelo **SEQC^{ML}** como el modelo ISO/DTS 20914:2018 no consideran un hecho experimental que se observe en el análisis de datos del largo plazo del control de calidad externo, cuando el error sistemático se evidencia sinuoso, cambiando de signo y de valor en el transcurso del tiempo. Esta situación

es evidente aun cuando el procedimiento de medida ha sido calibrado de manera correcta y los valores del error sistemático son aceptables y de acuerdo con el criterio del error total máximo tolerable.

Se propone la utilización del modelo Nordtest al considerar lo antes expuesto, ya que considera el aporte de la precisión intermedia y del error sistemático extraído como resultado de las pruebas de intercomparación, como el modelo que mejor se ajusta a las necesidades y a la realidad del comportamiento analítico de los procedimientos de medida empleados en la rutina de los laboratorios de análisis clínicos.

La aplicación paralela de los diferentes modelos propuestos muestra que los valores obtenidos para el mismo conjunto de datos de un procedimiento analítico operativo en un laboratorio clínico, generan diferentes curvas de comportamiento y valores de incertidumbre expandida, lo que representa un desafío adicional al momento de postular límites de incertidumbre, ya que estos dependerán del mecanismo de cálculo adoptado por el laboratorio.

Se solicita a los representantes de los países participantes, como complemento del taller realizado, que fuesen miembros de los respectivos Comités Espejo ISO TC212, y el proponer que se incluya en el documento ISO/DTS 20914:2018 el modelo NORTEST, como alternativa a los mecanismos de estimación de la incertidumbre de medida propuestos para el laboratorio clínico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los organizadores del Taller Regional Latinoamérica y el Caribe-Ecuador 2018. Interpretación de requisitos críticos de la ISO15189:2012 que se llevó a cabo en la ciudad de Quito del 26-28 de septiembre del 2018 por permitirnos presentar este artículo de opinión que resume parte de las presentaciones realizadas.

A la Dra. Rosa Sierra Amor, representante de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica ante IFCC por la revisión y sugerencias hechas al presente artículo de opinión.

REFERENCIAS

1. Westgard JO. The meaning and application of total error. <https://www.westgard.com/essay111.htm> visitado septiembre 2018.
2. ISO 15189.2003 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. ISO Ginebra-Suiza.
3. ISO 15189 2012 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. ISO Ginebra-Suiza.
4. Rainer Haeckel, Werner Wosniok, Ebrhard Gurr and Burkhard Peil. Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015.

5. Guide to the expression of uncertainty in measurement. <https://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html> visitado septiembre 2018.
6. CG 4 EURACHEM / CITAC Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/quam#translations> visitado. Septiembre 2018.
7. Linko S1, Ornemark U, Kessel R. Taylor evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry applications to determinations of total concentration of calcium and glucose in human serum. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40 (4): 391-398.
8. Badrick T, Stewart P. Measurement Uncertainty. *Common Sense Pathology* 2015. <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/463e837a-6674-41ca-9284-19b5d1096ad3/Measurement-Uncertainty.aspx> visitado septiembre 2018.
9. Gella TF, Canalias RF, Izquierdo AS, Martínez VV, Sánchez MM. Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Disponible en: [https://www.infobioquimica.com/radio/img/Recomendaciones%20para%20la%20estimaci%C3%B3n%20de%20la%20incertidumbre%20de%20medida%20en%20el%20laboratorio%20cl%C3%ADnico%20\(2009\).pdf](https://www.infobioquimica.com/radio/img/Recomendaciones%20para%20la%20estimaci%C3%B3n%20de%20la%20incertidumbre%20de%20medida%20en%20el%20laboratorio%20cl%C3%ADnico%20(2009).pdf) visitado septiembre 2018.
10. Javier Gella. Trazabilidad e Incertidumbre de la Medición en el Laboratorio clínico. Universidad Autónoma de Barcelona y Comisión de Metrología de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. España. Disponible en: www.ifcc.org/media/216090/Trazabilidad%20e%20incertidumbre.pdf visitado septiembre 2018.
11. ISO/DTS 20914:2018 Medical laboratories-Practical guide for the estimation of measurement uncertainty.
12. Magnusson B, Näykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories (NT TR 537-Edition 3.1). Available in: <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/item/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-3.html>.
13. P903: Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories. https://portal.a2la.org/guidance/est_mu_testing.pdf.

www.medigraphic.org.mx