

Validación y Verificación de Sistemas de Medición en el Laboratorio Clínico

Por Dr. Eduardo Brambila, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

En esta ocasión haremos una revisión de las definiciones actuales entre estos los conceptos, validación y verificación. Estos cuestionamientos son planteados desde cómo conocer el desempeño de un método en el laboratorio clínico hasta como aplicarlo al trabajo diario.

En la Figura 1, se incluye una serie de pasos que son los necesarios para introducir un método como herramienta diagnóstica en condiciones de rutina por el laboratorio. Como un primer punto, nos encontramos con la necesidad de introducir un método nuevo al trabajo de laboratorio. Con base en la información bibliográfica relacionada con el método de interés, puede determinarse si es factible implementarlo con los recursos con que cuenta el laboratorio. De tal manera que, una vez que seleccionamos el método que teóricamente puede funcionar adecuadamente en el laboratorio, éste tiene que pasar a un proceso de validación. En un principio, el objetivo de validar un método era conocer las características analíticas del método y su error analítico total para después compararlo con especificaciones de calidad. Con esta información es factible conocer si nuestro método presenta las características de calidad requeridas para ser utilizado con las muestras de los pacientes. Después de un proceso de

implementación del método, dentro del proceso de análisis del laboratorio, las muestras son procesadas y monitoreadas con un sistema de control de calidad estadístico, el cual es planeado de antemano de acuerdo a las características analíticas del método. En conjunto estos procesos permitirán mantener, prevenir problemas y, al final, obtener resultados con la calidad requerida.

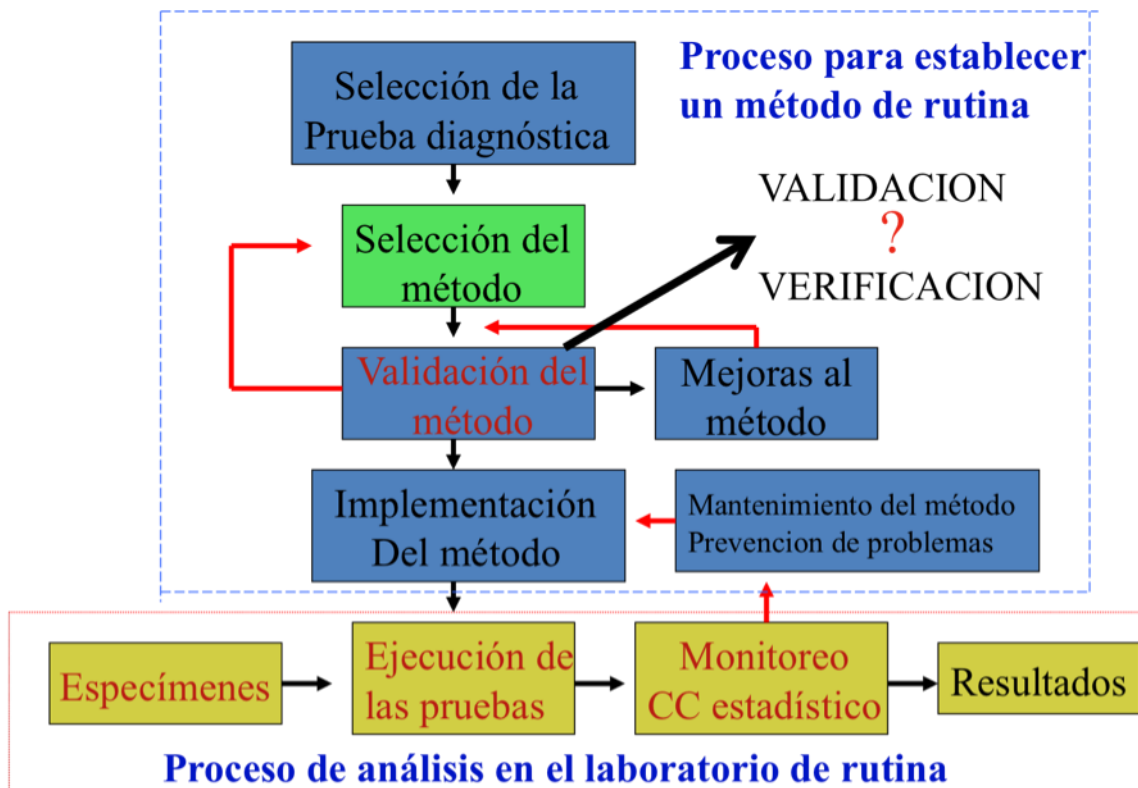


Figura 1. Proceso para establecer un método de rutina.

Y es aquí, donde surge la primera pregunta: antes de introducir un método al trabajo de rutina ¿qué requerimos de un método, su validación o su verificación? Analizando los conceptos acerca de validación y verificación encontramos que el concepto de validación tiene diferencias con respecto al de

verificación. En el caso particular de la validación, ésta puede ser definida como la “verificación de que los requisitos especificados por el fabricantes son adecuados para un uso previsto”; por otro lado, la validación es definida como “la aportación de evidencia objetiva de que un elemento satisface un requisito especificado”. Así, aunque parecerían ser definiciones bastante similares, encontramos dos términos que hacen la diferencia entre validación y verificación: “uso previsto” y “requisitos especificados”.

VALIDACION DE METODOS

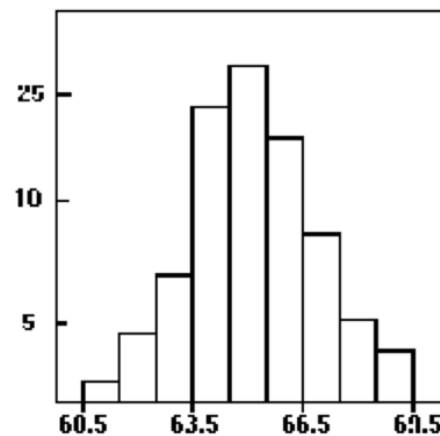
La validación de métodos es un procedimiento que permite saber qué voy a utilizar o cuál va a ser el uso previsto de mi sistema de medición; mientras que la verificación, a través del empleo de ciertos protocolos, permite obtener evidencia objetiva de que los requisitos especificados han sido cumplidos. Ahora, ¿quiénes especifican esos requisitos? Bajo el concepto de verificación, los productores de reactivos y los fabricantes de los equipos son los que definen los requisitos que tienen sus sistemas de medición, los cuales deben ser mantenidos en el laboratorio bajo condiciones de rutina, mientras que en la validación las especificaciones de calidad se basan en los requerimientos médicos.

Continuando con el tema de la validación de métodos, ¿cuál es el objetivo de validar un método? El objetivo de la validación de métodos es conocer la magnitud del error del método, y si este error puede afectar la interpretación de los resultados y el diagnóstico en los pacientes. Así, un proceso de validación permite saber si el método es útil como herramienta diagnóstica.

¿Cuáles son los procedimientos generales en un proceso de validación de métodos? Los protocolos empleados para la validación de métodos incluyen la estimación de los errores al azar en los sistemas de medición, que son aquellos que afectan los resultados tanto positiva como negativamente; la magnitud e influencia de estos errores no se puede predecir. Hablando de variables de tipo cuantitativo continuo, la determinación de ese criterio se realiza mediante la determinación de una serie de determinaciones de una misma muestra; de tal modo que podemos expresar gráficamente la existencia de estos errores al azar mediante una distribución de tipo gaussiano (figura 2).

Errores al azar

- Son errores que afectan los resultados tanto positiva como negativamente. La dirección y la magnitud del error no puede ser predicha
- Los errores al azar se agrupan como una distribución “normal” que resulta cuando se realiza una serie de determinaciones en un mismo espécimen
- Los determinación de los errores al azar son una medida de **IMPRECISIÓN**



Imprecisión

- Es usualmente cuantificada mediante la desviación estándar (**s**)
- La “s” incrementa con la concentración, por lo que es útil calcular el coeficiente de variación (**CV**)
- El tamaño del error al azar es expresado como 2s o 3s, lo que ayuda a conocer la magnitud del error presente

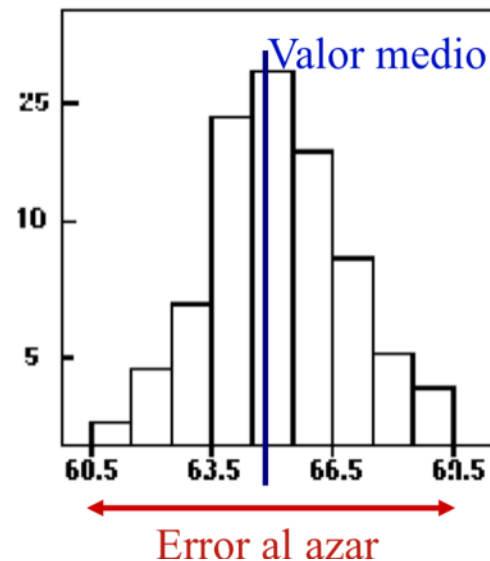


Figura 2. Errores analíticos de los métodos. Error al azar.

La determinación de los errores al azar es una medida de la precisión del sistema de medición; desde un punto de vista práctico, en el laboratorio determinamos la precisión mediante la desviación estándar, o más frecuentemente, mediante el coeficiente de variación. Otros factores que afectan las determinaciones en el laboratorio lo constituyen los errores sistemáticos, los cuales son errores que afectan los resultados en una dirección, ya sea positiva o negativamente causando que los resultados sean elevados o sean bajos. Los errores sistemáticos son una medida del sesgo o de la veracidad de nuestra determinación, lo que anteriormente conocíamos como exactitud de las determinaciones y, gráficamente, el sesgo o el error sistemático es la diferencia existente entre el valor “verdadero” y el valor medio de un número de determinaciones que son medidas experimentalmente (figura 3). De tal manera

que un sistema de medición en nuestros laboratorios va a contener un error total que es el efecto neto combinado del error al azar y del error sistemático (figura 4). Debido a que los laboratorios realizan una sola medida sobre un mensurando, el resultado puede estar en la región de error comprendida entre la media ± 2 desviaciones estándar; y todos los sistemas de medición van a presentar un error puesto que, desde el punto de vista experimental, están sujetos a factores de variabilidad. Sin embargo, no es grave el que nuestro método trabaje con un cierto error, lo grave sería que este error fuera mayor al que se podría permitir de acuerdo a las especificaciones de calidad del método.

👉 Error sistemático

- Son errores que afectan los resultados en una dirección, ya sea positiva- o negativamente, por lo que causan que los resultados sean elevados o bajos
- Los errores sistemáticos son una medida de **INEXACTITUD**

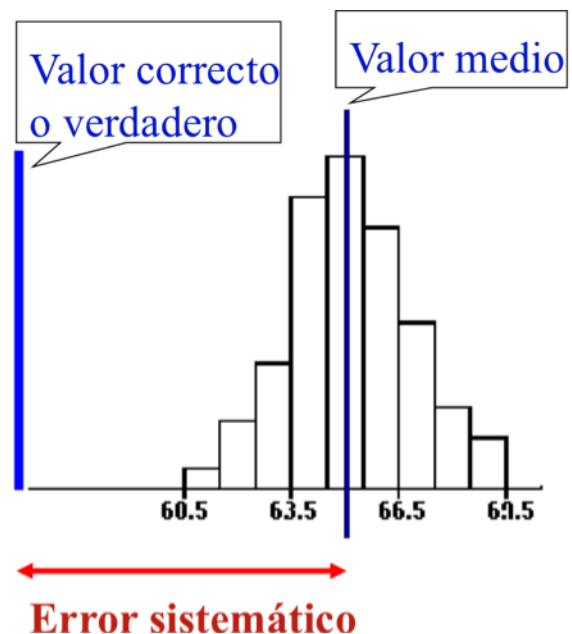


Figura 3. Errores analíticos de los métodos. Errores sistemáticos.

Error Total

- Es el efecto neto o combinado del error al azar y el error sistemático
- Debido a que los laboratorios realizan una sola medida por análisis, el resultado puede estar en la región del error comprendido entre la: $\text{media} \pm 2 \text{ ó } 3s$

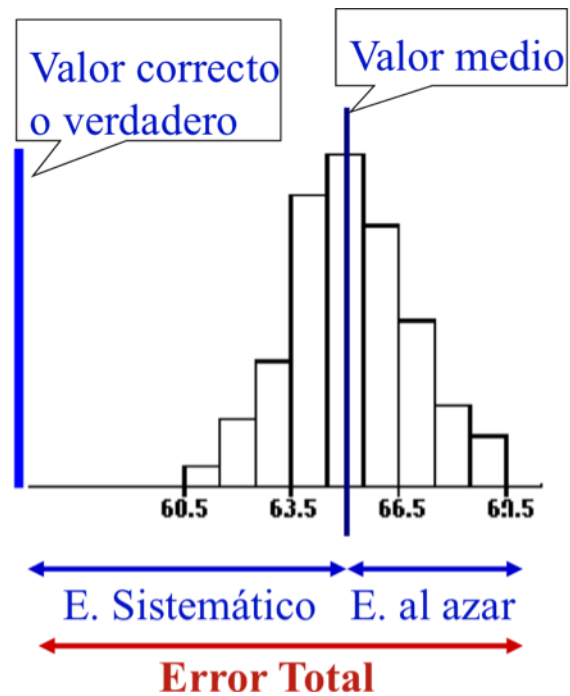


Figura 4. Errores analíticos de los métodos. Error total.

Los experimentos empleados en los estudios de validación de métodos, requieren de la estimación de la linealidad, que determina el intervalo reportable del método; estudios de replicación, que estiman la imprecisión o los errores al azar; los estudios de comparación de métodos, que estiman la inexactitud o lo que se conoce en la actualidad como el error sistemático; estudios de interferencia y recobro, que determinan los errores constantes y proporcionales del método y que son una medida de especificidad analítica de las determinaciones; el límite de detección, que para muchos mesurandos es importante, sobre todo, si los niveles bajos del mesurando tienen utilidad diagnóstica, y que caracteriza la sensibilidad analítica de los sistemas de medición.

En la figura 5, podemos observar, que la línea continua corresponde a un método sin error, si el método presenta errores al azar, la representación gráfica corresponde a los puntos que están alrededor de la línea superior punteada; a mayor dispersión, mayor será la variabilidad que presenta el sistema de medición. Los errores sistemáticos están representados por la línea punteada, en donde va a haber una diferencia respecto al valor “verdadero”, si el error es aproximadamente igual independientemente de la concentración del mesurando se conoce como *error sistemático constante*. Un sistema de medición puede presentar errores sistemáticos *proporcionales*, en donde el error va a ser mayor o menor dependiendo de la concentración del mesurando; de ahí que el error de este método sea proporcional a la concentración del mismo.

Todas las mediciones presentan un error

- Imprecisión
- Inexactitud
 - E. Sistemático constante
 - E. Sistemático proporcional

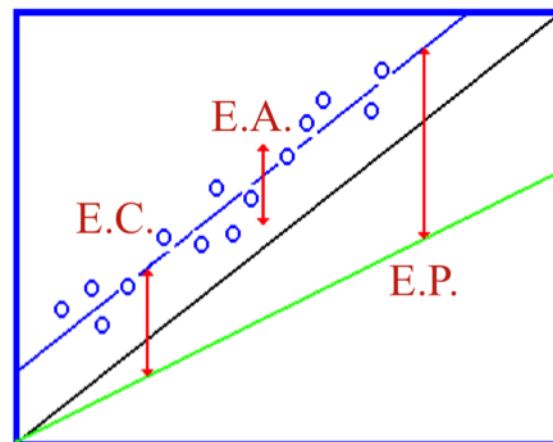


Figura 5. Representación gráfica de los errores de los métodos

La validación analítica de los métodos permite conocer cuál es el error total de un método, la siguiente pregunta que nos debemos hacer es ¿qué especificaciones de calidad debemos emplear para determinar si la magnitud del error del método es lo suficientemente grande como para afectar la interpretación de los resultados?. En la literatura podemos encontrar un número de especificaciones de calidad basadas en los requerimientos médicos, las que consideran que el error del método es excesivo si tiene efectos en los resultados finales y puede producir o llevarnos a un diagnóstico incorrecto.

Las especificaciones de calidad han sido definidas a concentraciones de nivel de decisión médica, que son los niveles de concentración del mesurando en los cuales existe la mayor probabilidad de cometer algún error diagnóstico. En otras palabras, ¿dónde es importante que un método tenga el mejor desempeño? Por ejemplo, consideremos que los límites de referencia para glucosa de un método son de 50 a 110 mg/dL; el método a emplear debe tener un desempeño adecuado cerca de estos límites de referencia, ya que a estas concentraciones de glucosa existe la mayor probabilidad de cometer un error diagnóstico si el error del método es muy grande. De tal manera que cuando se determinan los errores de un método, estos deben ser estimados a estos niveles de decisión médica. Para cada concentración o nivel de decisión médica se han formulado especificaciones de calidad o errores permitidos, que definen si el error experimental del método es o no es aceptable.

En 1999 la Union Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunieron expertos en el área para establecer una clasificación de las especificaciones de calidad para los laboratorios clínicos y las conclusiones de esta reunión fueron publicadas en el *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. La clasificación de estas especificaciones de calidad se fundamenta en los criterios empleados para definir las y han sido categorizadas en orden de importancia. Dentro de cada clasificación se han definido varias subclases de especificaciones; y aunque el objetivo no es ahondar en ellas, si es importante mencionar que hay especificaciones muy conocidas por los laboratorios, y que están basadas en la variabilidad biológica o en especificaciones de calidad determinadas por diferentes organizaciones.

CATEGORIA	ESTRATEGIA	SUBCLASES
1	Efecto del Desempeño Analítico sobre una Decisión Clínica Específica	Especificaciones de calidad en situaciones clínicas específicas
2	Efecto del Desempeño Analítico sobre una Decisión Clínica General	A. Especificaciones Generales de Calidad basadas en Variabilidad Biológica
		B. Especificaciones Generales de Calidad basadas en opiniones médicas
3	Recomendaciones profesionales	A. Guías de Grupos de Expertos Nacionales o Internacionales
		B. Guías de expertos individuales o Grupos Institucionales
4	Especificaciones de calidad por Regulaciones o por Organizadores de EQAS	A. Especificaciones de calidad determinadas por Regulaciones
		B. Especificaciones de calidad determinadas por organizadores de EQAS
5	Datos Publicados sobre el estado del arte de las determinaciones	A. Datos Publicados de PT o EQAS
		B. Datos de Metodologías Individuales Publicadas

Tabla 1. Estrategias para determinar las especificaciones de calidad de los laboratorios clínicos.

Con base a lo anterior, un proceso de validación de métodos tiene que ser planeado cuidadosamente; en primer lugar, habrá que definir las especificaciones de calidad o el error permitido para el método a evaluar con base en especificaciones de calidad. El siguiente paso es seleccionar los experimentos apropiados para conocer los diferentes tipos de error que están contenidos en el método (tabla 2).

TIPO DE ERROR ANALITICO	EXPERIMENTOS DE EVALUACIÓN	
	PRELIMINARES	FINALES
ERRORES AL AZAR	REPLICACIÓN INTRALOTE -MATERIALES PUROS -MUESTRAS REALES	REPLICACIÓN INTERLOTE -MUESTRAS REALES
ERRORES CONSTANTES	INTERFERENCIA	COMPARACIÓN DE MÉTODOS
ERRORES PROPORCIONALES	RECOBRO	

Tabla 2. Experimentos para estimar los errores del método

No obstante que existe un gran número de protocolos y guías para la realización de estos experimentos, es recomendable iniciar con los estudios preliminares para la estimación de los errores al azar, estudios de interferencia y estudios de recobro. La idea de iniciar con los estudios preliminares se basa en el

hecho de que son simples de realizar y no emplean demasiado tiempo en su ejecución, además de que permiten conocer, de inicio, si el método muestra las características de calidad deseadas. Obviamente, si mi método presenta una variabilidad muy grande que esté por fuera de las especificaciones de calidad seleccionada, entonces no es un método adecuado. Si el desempeño del método muestra ser adecuado, entonces se podrán realizar los estudios finales, que son más elaborados y nos informan más adecuadamente las características analíticas del método. Estos estudios evalúan la presencia de errores al azar a largo plazo y dan información acerca de la variabilidad total del laboratorio, y los estudios de comparación de métodos informan de la presencia de errores constantes y proporcionales del método.

La decisión final para juzgar la aceptabilidad o el rechazo del método candidato para ser utilizado en nuestros laboratorios requiere de la combinación del error al azar y el error sistemático para conocer el error total del método, el cual se compara con las especificaciones de calidad seleccionadas para este método. Si el método es aceptado, el paso final es verificar los límites de referencia para completar toda la información requerida para que nuestro sistema de medición pueda ser empleado en los pacientes.

Después de realizar los estudios de validación de métodos, obtenemos una valiosa información acerca de la reproducibilidad y veracidad del sistema de medición, se conocen sus ventajas y sus desventajas y cuando el método

presenta algún problema será más fácil resolverlo de manera eficiente ya que contamos con toda la información necesaria.

Ya que el proceso de validación es un proceso largo que requiere de tiempo y un gasto económico considerable, éste se realiza únicamente cuando se va a introducir un método nuevo al laboratorio. En condiciones de rutina ¿Cómo detectar estos problemas cuando el método ya es aplicado como herramienta diagnóstica en los pacientes? Para esto, se hace uso de un sistema de control de calidad que nos permita evaluar el desempeño del método a largo plazo.

VERIFICACION DE METODOS

¿Qué es una verificación de métodos? La verificación de métodos es relativamente reciente y surge a raíz de que los laboratorios consideraban que los protocolos de validación de métodos constituían un proceso complejo que requería un tiempo prolongado para su ejecución y recursos económicos. Por lo que, se preguntaron entonces, ¿qué estudios podrían ser empleados que fueran más simples y en los que tuvieran que invertir menos tiempo, pero que a la vez permitieran conocer lo suficiente acerca del desempeño analítico del método y a la vez cumplir con la normativa que rige el trabajo de los laboratorios? Por lo que el objetivo de la verificación de métodos fue verificar si los laboratorios podían tener, al menos el mismo desempeño analítico en los métodos, como han sido establecidos por los fabricantes de equipos y reactivos. Con la finalidad de facilitar el proceso de verificación de métodos, un panel de expertos del Clinical

Laboratory Standards Institute (CLSI) desarrolló una guía, la *EP-15 estándar* que contiene diferentes protocolos para verificar las características analíticas de los métodos, y que puede ser aplicado a cualquier laboratorio, independientemente de sus recursos, desde el laboratorio más sofisticado hasta el laboratorio más pequeño.

¿Cuándo usar la guía EP15? Ya que es una guía bastante simple, esta puede ser empleada como base para verificar un nuevo método que va a ser implementado en el trabajo del laboratorio, pero también puede servir de base para verificar el desempeño de los métodos en uso, o después de alguna acción correctiva a un sistema de medición inestable y así verificar que el método ha retornado a sus características analíticas de calidad. La guía EP15 describe tres protocolos específicos: uno para la verificación de la precisión; otro para verificar la veracidad, también conocida como “bias o sesgo”, usando muestras de pacientes; y el último, también para verificar la veracidad (“bias o sesgo”), usando materiales de referencia con valores asignados.

Verificación de la precisión. Previo a la realización del protocolo para la verificación de la precisión, es necesario tener un periodo de familiarización con el método o sistema de medición a verificar, los materiales de control a emplear deben tener valores cercanos a los niveles de decisión médica y cercanos a los niveles especificados por el productor en los que éste determinó las especificaciones de precisión declaradas. Si es posible, se deben emplear los mismos lotes de materiales usados por el productor, o ser muy similares en cuanto

a las características de matriz. Es necesario calibrar el sistema de medición de acuerdo a las especificaciones del productor (calibración única o calibraciones múltiples). Una vez que se han tomado en cuenta estos factores, deberán ser analizados dos niveles de concentración del material de control, cada uno por triplicado durante 5 días. Con los resultados obtenidos se calcula la desviación estándar dentro de la corrida, la varianza entre corridas, y finalmente, mediante la combinación de éstas se estima la desviación estándar dentro del laboratorio, mediante las formulas mostradas en la figura 6.

$s_r = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^n (x_{di} - \bar{x}_d)^2}{D(n-1)}}$	Desviación Estándar dentro de la corrida
$s_b^2 = \frac{\sum_{d=1}^D (\bar{x}_d - \bar{\bar{x}})^2}{D-1}$	Varianza entre corridas
$s_l = \sqrt{\frac{n-1}{n} * s_r^2 + s_b^2}$	Desviación Estándar dentro del laboratorio

D = Numero total de días,

n = Numero de replicados por día

\bar{x}_d = Resultado del replicado i para el día d

\bar{x}_{di} = Promedio de todos los resultados para el día d

$\bar{\bar{x}}$ = Promedio de todos los resultados

Figura 6. Ecuaciones para el calculo de la precisión

La guía EP15 recomienda que sea calculado un valor de verificación para proveer un límite superior para la precisión establecida por el productor (Figura 7).

$$\text{Valor de verificación} = s_{\text{establecida}} * C^{1/2} / T^{1/2}$$

Figura 7. Ecuación para el cálculo del valor de verificación

C - Es determinado a partir de una tabla de puntos de porcentaje seleccionados de una distribución chi-cuadrada con 5% de falsos rechazos

S_{establecida}—Corresponde a la desviación estándar declarada por el productor

Este valor depende del número de replicados (n), el número de días (D), la varianza dentro de la corrida (s_r^2) y la varianza entre las corridas (s_b^2), así como el parámetro “T” (Figura 8) que permite estimar los grados de libertad efectivos, que son empleados para estimar “C” a partir de tablas estadísticas (tabla 3).

$$T = \frac{((n - 1) * s_r^2 + (n * s_b^2))^2}{\left(\frac{n - 1}{D}\right) * s_r^4 + \left(\frac{n^2 * (s_b^2)^2}{D - 1}\right)}$$

Figura 8. Ecuación para el cálculo del parámetro “T” (grados de libertad)

PORCENTAJES SELECCIONADOS DE LA DISTRIBUCIÓN CHI-CUADRADA PARA NUMEROS SELECCIONADOS DE NIVELES PARA PROVEER UN 5% DE FALSOS RECHAZOS			
A	B	C	D
DISTRIBUCIÓN CHI-CUADRADA $p = 0.05$			
Grados de Libertad	2 Niveles	3 Niveles	4 Niveles
3	9.35	10.24	10.86
4	11.14	12.09	12.86
5	12.83	13.84	14.54
6	14.45	15.51	16.24
7	16.01	17.12	17.88
8	17.53	18.68	19.48
9	19.02	20.12	21.03
10	20.48	21.71	22.56
11	21.39	23.18	24.06
12	23.34	24.63	25.53
13	24.74	26.06	26.98
14	26.12	27.48	28.42
15	27.49	28.88	29.84
16	28.85	30.27	31.25
17	30.19	31.64	32.64
18	31.53	33.01	34.03
19	32.85	34.6	35.4
20	34.17	35.7	36.76
21	35.48	37.04	38.11
22	36.78	38.37	39.46
23	38.08	39.68	40.79
24	39.36	41	42.12
25	40.65	42.3	43.35

Tabla 3. Valores críticos de “C” a un nivel de significancia del 95%

El valor de verificación es empleado como valor de comparación con la desviación estándar del laboratorio o la desviación estándar total del laboratorio, lo que permite determinar si el método tiene las características analíticas que declara el fabricante de los reactivos o sistema de medición. Una desviación estándar del laboratorio menor al valor de verificación indica que el sistema de medición verifica para precisión.

Verificación de la veracidad con muestras de pacientes. Este protocolo permite verificar la veracidad de los sistemas de medición mediante la comparación de los resultados de la concentración o actividad del mesurando en muestras de pacientes con método a verificar y el método previamente en uso. Lógicamente, si se encuentran diferencias entre estos dos métodos, éstas serán atribuidas al segundo método, ya que se supone que el método que se pretende usar tiene mejores características analíticas.

El protocolo propuesto por la guía EP15 requiere ensayar 20 muestras con concentraciones del mesurando que cubran el intervalo reportable del método. Ensayar las muestras bajo las condiciones de rutina del laboratorio y medir con los dos sistemas de medición de 5 a 7 muestras por día, en un periodo de 3 a 4 días, de preferencia de manera simultánea (4 h de diferencia máximo).

Con los resultados obtenidos, se calculan las diferencias entre las muestras del método que va a ser reemplazado y el método a verificar.

Siempre que trabajamos con herramientas estadísticas es muy importante emplear gráficos que permitan obtener información visual del comportamiento de las variables en estudio, esto es importante cuando se realizan comparaciones entre métodos. Si no hubiesen diferencias entre los métodos, el comportamiento de los valores graficados se presentaría sobre la línea con valor cero (el resultado de un método es igual al que da el otro método); sin embargo, si existen diferencias, el comportamiento de los valores se desplazará hacia un lado de la

línea con valor cero e indicará la presencia de error sistemático entre los métodos (figura 9).

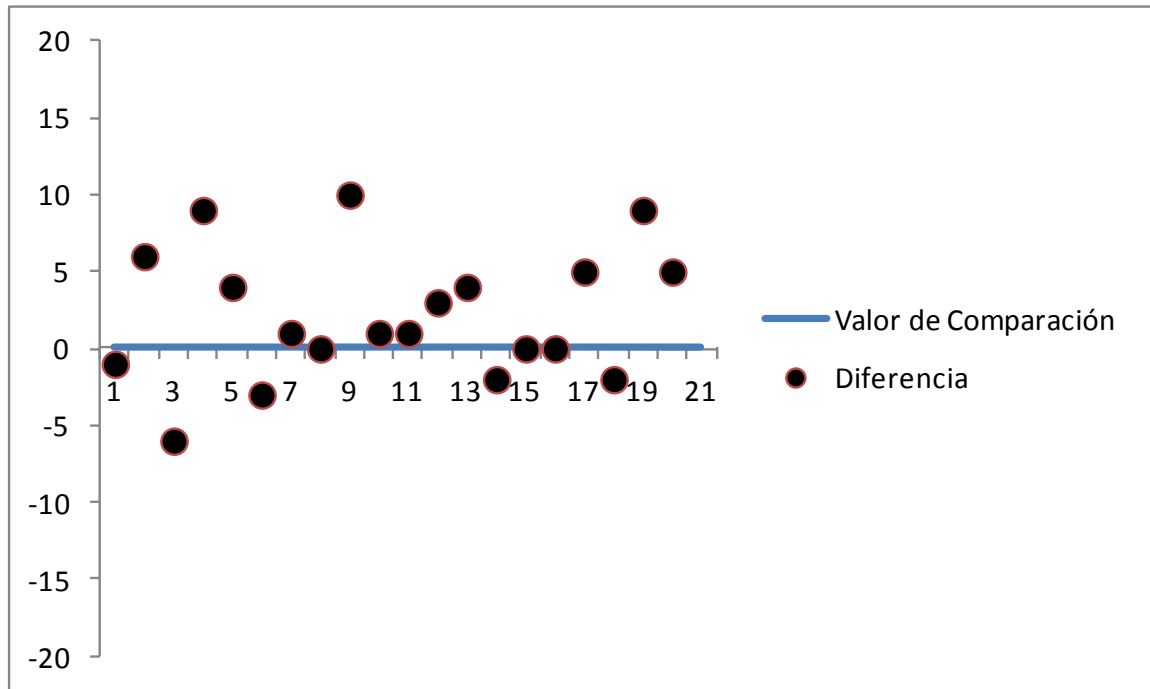


Figura 9. Ejemplo de una representación gráfica de comparación de métodos

En el caso de la sospecha de un error sistemático entre los métodos y para determinar si estas diferencias son significativas, frecuentemente se emplea el el contraste estadístico t de “student” para datos pareados. Finalmente, mediante el cálculo de los intervalos de confianza al 99% se puede determinar si el sesgo entre los métodos presenta o no diferencias significativas a este nivel de confianza.

La verificación de la veracidad empleando muestras de pacientes solo da información de diferencias significativas entre los métodos, sin embargo una desventaja de este protocolo es que no informa cuál de los dos métodos es mejor,

por lo que es necesario completar la verificación de la veracidad con otro protocolo como el que se describe a continuación.

Verificación de la veracidad empleando materiales de referencia. Este protocolo permite completar los estudios de veracidad de un sistema de medición. Como requisito fundamental se requiere de la utilización de materiales de referencia. Con base en la forma en que los valores son asignados al material de referencia, la selección de estos materiales debe ser en primer lugar los materiales de referencia certificados, que están disponibles en el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST por sus siglas en inglés); siguen los materiales de referencia con valores asignados por programas de comparación de pruebas; materiales producidos por los fabricantes de reactivos con valores asignados; materiales de programas de evaluación externa de la calidad; materiales de tercera opinión con valores asignados por análisis en diferentes laboratorios; y, si no se dispone de ninguno de éstos, es posible desarrollar un protocolo de verificación de la veracidad con estándares con concentraciones conocidas preparados por el propio laboratorio. Desde el punto de vista de la trazabilidad, los materiales de elección son los de referencia certificados.

El protocolo propuesto en la guía EP15 requiere para su ejecución que sean seleccionados al menos dos materiales, con concentraciones a niveles de decisión altos y bajos en el intervalo reportable del método, y los materiales deben ser preparados de acuerdo a las direcciones del fabricante. Para este protocolo se requiere analizar dos replicados por día, durante tres a cinco días hasta completar

diez determinaciones del material de referencia. Al igual protocolo de verificación de la veracidad que emplea muestras de pacientes, en este protocolo se calcula el intervalo de confianza, y si el valor asignado al material de referencia cae dentro de esto intervalo de confianza podemos llegar a la conclusión de que el método verifica para veracidad.

Con base en los protocolos descritos para verificar un método se pueden evaluar las características analíticas de los métodos de medición. Los protocolos no llevan más de cuatro o cinco días y, de esta manera, se puede conocer si el sistema de medición usado en el laboratorio presenta las especificaciones analíticas que son declaradas por el fabricante de los reactivos o sistemas de medición.

En conclusión, existen diferencias entre los conceptos de validación y verificación, mientras que la validación de métodos permite juzgar y aceptar un método con base en especificaciones de calidad definidos, basados en requerimientos médicos, la verificación de métodos permite juzgar y aceptar un método con las especificaciones analíticas declaradas por los fabricantes de instrumentos y reactivos. La selección de los protocolos dependerá del uso pretendido y la información que cada profesional del laboratorio requiera de sus sistemas de medición.

Literatura Recomendada.

Westgard JO and Hunt MR. Use and Interpretation of Common Statistical Tests in Method-Comparison Studies. Clin Chem. 19: 49-57, 1973.

Westgard JO. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. Clin Chem. 20:825-833, 1974.

Hyltoft-Petersen P, Stockl D, Blaaberg O, Pedersen B, Birkemose E, Thienpont L, Flensted Lassen J, Kjeldsen J. Graphical interpretation of analytical data from a comparison of a field method with a reference method by use of difference plots. Clin Chem. 43:2039-2046, 1997.

Bybkaer R. Setting quality specifications for the future with newer approaches to defining uncertainty in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest. 37: 579-584, 1999.

CLSI EP9-A2. Method comparison and bias estimation using patient samples. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, 2002.

CLSI EP-15-A2. User verification of performance for precision and trueness. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2006.

ISO 15189 Medical Laboratories. Particular requirements for quality and competence. 2003. International Organization for Standards, Geneva Switz, 2nd, Edition 2007.

Vocabulario Internacional de Metrología – Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados. 3a. Edición en español del VIM-3^a, 2008.

Theodorsson E. Validation and verification of measurements methods in clinical chemistry. *Bioanalysis*. 4:305-320, 2012.