



ESTUDIO LONGITUDINAL APLICADO A LA METROLOGÍA EN PIPETAS ELECTRÓNICAS Y/O DIGITALES UTILIZADAS EN LABORATORIOS DEL INS

AUTORES:

Alejandro Peralta Puentes - Jenny Marcela Rojas Morales

**Fundación Universitaria Los Libertadores
Departamento de Ciencias Básicas
Especialización en Estadística Aplicada**

**Bogotá D.C.
2016**



**ESTUDIO LONGITUDINAL APLICADO A LA
METROLOGÍA EN PIPETAS ELECTRÓNICAS Y/O
DIGITALES UTILIZADAS EN LABORATORIOS DEL INS**

AUTORES:

Alejandro Peralta Puentes - Jenny Marcela Rojas Morales

ASESOR:

Wilmer Pineda Ríos

**Fundación Universitaria Los Libertadores
Departamento de Ciencias Básicas
Especialización en Estadística Aplicada**

**Bogotá D.C.
2016**

Tabla de contenido

GLOSARIO.....	4
SUMARIO DEL PROYECTO.....	6
1. PROBLEMA A RESOLVER:.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. OBJETIVOS.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
5. MARCO TEÓRICO:.....	9
5.1. Calibración de pipetas-método gravimétrico.....	9
5.2. Error sistemático.....	10
5.3. Análisis de perfiles.....	10
5.4. Paralelismo de perfiles.....	11
5.5. Diferencia global entre los niveles.....	12
5.6. Planitud de perfiles.....	12
5.7. Estadísticos utilizados en el análisis de perfiles.....	12
5.8. Prueba estadística para evaluar normalidad multivariada.....	13
6. METODOLOGÍA:.....	14
7. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS EMPLEADOS.....	15
8. RESULTADOS.....	15
8.1. Análisis descriptivo de los datos.....	15
8.2. Análisis de Correlación.....	23
8.3. Pruebas de Hipótesis.....	23
ANEXOS.....	29
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	29
2. MEDICIONES AÑO 1.....	31
3. MEDICIONES AÑO 2.....	34
4. MEDICIONES AÑO 3.....	37
5. IDENTIFICACIÓN DE PIPETAS OBJETO DE ESTUDIO.....	40
6. CÓDIGO DE PROGRAMACIÓN EN R.....	41

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Fotografía de una pipeta monocanal.	10
Ilustración 2. Histograma y densidad de los daños - Año 1	16
Ilustración 3: Diagrama Caja y Bigotes - Año 1	16
Ilustración 4: Histograma y densidad de errores sistemáticos Año 2	18
Ilustración 5: Diagrama Caja y Bigotes - Año 2	18
Ilustración 6: Histograma y densidad de errores sistemáticos Año 3	20
Ilustración 7: Diagrama Caja y Bigotes - Año 3	20
Ilustración 8: Error sistemático total vs Año	22
Ilustración 9: Hipótesis de paralelismo	24

GLOSARIO

CALIBRACIÓN: operación que bajo condiciones especificadas se realiza a un equipo y/o instrumento de medición, que tiene como finalidad determinar su error e incertidumbre de medida a partir de una comparación contra un patrón de referencia (ya sea físico o químico según corresponda), mediante un procedimiento o técnica validada [Basado en VIM 2012].

CONFIRMACIÓN METROLÓGICA: conjunto de operaciones necesarias para asegurar que el equipo de medición cumple con los requisitos para su uso previsto [NTC-ISO 10012:2003].

CORRECCIÓN: compensación de un error sistemático estimado [VIM 2012].

EQUIPO DE MEDICIÓN: instrumento de medición, software, patrón de medida, material de referencia o equipo auxiliar, o una combinación de estos, necesario para llevar a cabo una medición [NTC-ISO 10012:2003].

ERROR DE MEDIDA: diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia[VIM, 2012].

ERROR MÁXIMO PERMISIBLE: valor extremo superior o inferior permitido para la desviación del volumen dispensado a partir del volumen nominal [Basado en ISO 8655-1, 2002].

ERROR SISTEMÁTICO DE MEDIDA: componente del error de medida que, en mediciones repetidas, permanece constante o varía de manera predecible [VIM, 2012].

ERROR ALEATORIO DE MEDIDA: componente del error de medida que, en mediciones repetidas, varía de manera impredecible [VIM, 2012].

ESTUDIOS LONGITUDINALES: lo que caracteriza un estudio longitudinal, es que los individuos se miden en varias ocasiones a través del tiempo. Los estudios longitudinales están en contraste con los estudios transversales, en los que un resultado se mide para cada individuo. Si bien a menudo es posible hacer frente a las mismas preguntas científicas con un estudio longitudinal o un estudio transversal, la principal ventaja de la primera es su capacidad de separar lo que en el contexto de los estudios de población son llamados cohortes de edad y efectos[Diggle, 2002].

Los estudios longitudinales son un caso especial de los estudios con medidas repetidas. Estos últimos incluyen los diseños en parcelas divididas o split-plot y los diseños de intercambio o crossover. Lo que distingue a los estudios longitudinales es la dimensión ordenada a lo largo de la cual las medidas intra-unidades experimentales son repetidas. El objetivo de usar estudios longitudinales es evaluar cambios globales o individuales a lo largo del tiempo[Davidian, 2002].

ISO 8655: norma internacional que especifica los requisitos generales para aparatos volumétricos accionados mediante pistón. Es aplicable a pipetas accionadas mediante pistón, buretas accionadas mediante pistón, dilutores y dispensadores. Además define los términos para el uso de aparatos volumétricos accionados mediante pistón y proporciona las recomendaciones de uso. La norma ISO 8655 no es aplicable a productos médicos destinados a utilizarse en seres humanos, por ejemplo: para Jeringuillas de uso médico.

MÉTODO GRAVIMÉTRICO: consiste en determinar el valor de la masa del líquido que puede contener o entregar un recipiente. [Basado en MetAs, 2007].

PIPETA: las pipetas son dispositivos que se utilizan para medir y/o transvasar pequeños volúmenes de líquido de un recipiente a otro, con gran exactitud; se caracterizan por carecer de un depósito. Las pipetas tienen gran diversidad de modelos. Se destacan las pipetas de volumen fijo y las de volumen variable, las cuales en general disponen de controles mecánicos. También se han introducido recientemente en el mercado pipetas que disponen de controles de tipo electrónico [Villamil, 2005].

PRECISIÓN DE MEDIDA: proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas [VIM, 2012].

TRAZABILIDAD METROLÓGICA: propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de medida [VIM 2012].

VOLUMEN NOMINAL (aparatos volumétricos accionados mediante pistón): volumen especificado por el fabricante y utilizado para la identificación y para la indicación del intervalo de medida. [ISO 8655-1, 2002].

SUMARIO DEL PROYECTO

En la actualidad es muy importante realizar un control metrológico a los instrumentos de medición que son empleados en diferentes técnicas desarrolladas en laboratorios de ensayo, ya que estos pueden influir en la confiabilidad de un resultado emitido. Uno de los instrumentos más utilizados en los laboratorios para la dispensación de volumen en el orden de los microlitros y mililitros es la pipeta, unidad de análisis para este estudio. Se requiere controlar dichos instrumentos de forma exhaustiva, de modo tal que se logre garantizar el volumen deseado a dispensar, sin generar a su vez alto impacto en los costos que puede llegar a alcanzar este tipo de instrumentos al momento de determinar la frecuencia con que deben calibrarse. Este estudio, busca determinar el comportamiento de las pipetas, a partir de los errores sistemáticos de las mismas, de un volumen nominal de 1000 μl mediante la técnica análisis de perfiles teniendo en cuenta como datos, los resultados obtenidos durante las calibraciones realizadas por tres años consecutivos. Se encontró que el promedio de los errores sistemáticos de las pipetas no cambia en igual proporción de un año a otro para las diferentes calibraciones. Adicional a ello, que hay diferencia entre los errores sistemáticos de las pipetas y que hay efecto del tiempo en dichos errores sistemáticos.

Palabras clave

Laboratorios, análisis de perfiles, estudios longitudinales, error sistemático, confirmación metrológica.

PROJECT SUMMARY

Today is very important to perform a metrological control of measuring instruments that are used in different techniques developed in testing laboratories, as these can influence the reliability of a result output; one of the most used in laboratories for dispensing volume on the order of microliters to milliliters instruments is the pipette, unit of analysis for this study. It requires control these instruments comprehensively, so that it will manage to guarantee the desired dispensed volume without generating in turn a high impact on the costs that can reach these instruments in determining how often you should calibrated. This study seeks to determine the behavior of pipettes, from systematic errors thereof, of a nominal volume of 1000 μl through technical profile analysis considering as data, the results obtained during the calibrations performed for three years consecutive. It was found that the average of the systematic errors of the pipettes do not change in the same proportion from year to year for different calibrations. In addition to this, there is a difference between the systematic errors of pipettes and that no effect of time on these systematic errors.

Keywords

Laboratories, profile analysis, longitudinal studies, systematic error, metrological confirmation.

1. PROBLEMA A RESOLVER:

¿Cuál es el comportamiento de las pipetas electrónicas y/o digitales de los laboratorios a partir de la técnica análisis de perfiles?

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente el Plan de Aseguramiento Metrológico del Instituto Nacional de Salud (INS), no cuenta con una herramienta estadística que permita, en una escala temporal, analizar los errores sistemáticos reportados en los informes de calibración de las pipetas. El analizar el comportamiento de estos errores y hacer un seguimiento en el tiempo de los mismos, ofrecen una gran ventaja para la toma de decisiones tanto metrológicas para el equipo como económicas para el INS. El primero, porque al estudiar la estabilidad del equipo en el tiempo se lleva un seguimiento del comportamiento del mismo, en consecuencia, éste impacta en el segundo, ya que se podrían a la vez optimizar recursos teniendo en cuenta su estabilidad, evaluando la posibilidad de aumentar o disminuir la cantidad de frecuencias de calibración en un intervalo de tiempo. En caso que se evidencie de forma objetiva que es posible aumentar determinados períodos de calibración, se minimizarían los costos anuales en este tipo de servicios, considerando que en algunos casos el costo de calibración en el transcurso de la vida útil del equipo, supera el monto del mismo.

3. OBJETIVOS

General

Analizar el comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas electrónicas y/o digitales de los laboratorios del INS mediante la técnica análisis de perfiles.

Específicos

- Definir la población de estudio mediante muestreo.
- Realizar estadística descriptiva univariada para conocer la población objeto de estudio de los laboratorios del INS.
- Analizar el comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas electrónicas y/o digitales en función del tiempo, y encontrar si hay diferencias significativas en el tiempo, entre los errores sistemáticos de las pipetas electrónicas y/o digitales, de los laboratorios del INS.
- Ejecutar el modelo de análisis de perfiles mediante el software R
- Analizar las hipótesis planteadas en el modelo.
- Realizar las pruebas de bondad de ajuste para evaluar la pertinencia del modelo mediante test de Mardia para evaluar la eficiencia del modelo establecido para los laboratorios del INS.

4. INTRODUCCIÓN

En la actualidad cualquier laboratorio que quiera generar resultados técnicamente válidos, debe tener un sistema de gestión de calidad basado en la norma NTC-ISO/IEC 17025, que establece los *Requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración*. Las variables que se encuentran en un laboratorio de ensayo, y las cuales se sabe, pueden afectar la calidad de un resultado son: el personal que ejecuta el ensayo, el método de ensayo utilizado, las condiciones ambientales en el cual se desarrolla el ensayo, la muestra en si misma (o ítem de ensayo) y el estado metrológico del equipo utilizado en el ensayo (ISO/IEC 17025:2005). Este último aspecto es de vital importancia al momento de asegurar la trazabilidad de las mediciones, por lo que la frecuencia en la que se establecen sus intervalos de calibración con el fin de garantizar su correcto funcionamiento, entran a ser aspectos fundamentales para asegurar la calidad y trazabilidad del resultado emitido por el laboratorio.

Es muy importante determinar la frecuencia con que debe confirmarse metrológicamente cada uno de los instrumentos de medición (considerando su criticidad e incidencia en el reporte del método de ensayo desarrollado), ya que, realizar calibraciones para este tipo de instrumentos, ayudan a proporcionar información, de modo tal, que al analizar los resultados del informe de calibración del instrumento, es posible confirmar si este instrumento calibrado es conforme o no en su característica metrológica, lo que lo hace apto para poder utilizar o no en el método de ensayo.

En la práctica se han encontrado dificultades al momento de establecer y hacer seguimiento al estado de calibración de los equipos utilizados en los laboratorios que hacen parte del Instituto Nacional de Salud, ya que solo hasta hace tres años se ha logrado implementar un sistema de gestión metrológica (Plan de aseguramiento metrológico - PAME) más efectivo y que permite generar información de cada uno de los equipos de tipo metrológico para la toma de decisiones.

“Un programa de aseguramiento de mediciones requiere de la calibración periódica de los instrumentos de medición, para verificar que su exactitud y precisión se mantienen estables y en control a través del tiempo” (Villa, 2010)

Diversas organizaciones y/o comités con experiencia en el tema, hacen recomendaciones que se ven reflejadas en documentos como la guía práctica RP1, preparado por la conferencia nacional de laboratorios normalizados del comité de intervalos de calibración (NCSL), y el documento internacional de la Organización Internacional de Metrología Legal D10. Expertos han aplicado sus conocimientos en estadística en la técnica: carta control, para poder predecir cuándo un instrumento de medición se saldrá de especificación técnica, es decir, que no sea apto para el uso en determinado método de ensayo: “cuando hay un cambio significativo en la curva de calibración, este puede detectarse a través de una carta control para perfiles” (Villa, 2010).

Otros temas que han sido empleados, ha sido el Monitoreo de perfiles, que tiene amplias aplicaciones en la calibración de instrumentos de medición. Esto, con el fin de determinar su rendimiento adecuado en el tiempo, estimar la frecuencia óptima de calibración, y evitar el exceso de operaciones de confirmación metrológicas que no se requieren. Croarkin y Varner (1982) propusieron un esquema de monitoreo desarrollado inicialmente para abordar las cuestiones de calibración en sistemas de imágenes ópticas. Su esquema propuesto requiere el trazado de las desviaciones de los valores medidos con los valores estándar en un gráfico de

control Shewhart para valores inferiores, medios y superiores de las normas. (basado en Noorossana, 2011).

Teniendo en cuenta los resultados de las calibraciones realizadas a las pipetas de los laboratorios durante tres años consecutivos, revisando literatura adicional, se encontró información, a cerca de estudios longitudinales, los cuales implican más de dos mediciones a lo largo de un seguimiento, a su vez este permite inferencias a nivel individual y analizar cambios en diferentes variables (Delgado et al, 2004). Mediante los estudios longitudinales, es posible realizar el análisis de perfiles, el cual consiste en evaluar el efecto del tiempo y la comparación entre distintos grupos. Lo que permitiría la aplicación al problema planteado con los datos disponibles.

Técnicas como los estudios de series de tiempo, se diferencian de los diseños longitudinales en que los primeros, en general, una única unidad muestral es observada en muchos instantes (200 o más, por ejemplo) mientras que en los segundos, varias unidades muestrales son observadas en pocas ocasiones (2 a 20, por ejemplo). (Davidian, 2012). Por lo tanto, la series de tiempo, sería una técnica limitada para aplicarla debido a la cantidad de información disponible.

Teniendo en cuenta lo anterior, la aplicabilidad de cada una de las técnicas estadísticas disponibles, y que de la bibliografía revisada, no se encontró evidencia de aplicación de estudios longitudinales a instrumentos de medición, este estudio tiene la finalidad de determinar qué tan posible es lograr un modelo estadístico efectivo a partir de este tipo de estudios, como alternativa para identificar en tiempo, hasta cuándo un equipo y/o instrumento de medición se mantendrá dentro de especificaciones técnicas, con el fin de enviar a ajustes en caso de requerirlo, identificar como fuera de uso o dejar de implementar en determinado método de ensayo.

5. MARCO TEÓRICO:

5.1. Calibración de pipetas-método gravimétrico.

La calibración por método gravimétrico, consiste en determinar el valor de la masa de agua destilada que puede contener o entregar en este caso una pipeta. Es necesario tener en cuenta las condiciones ambientales (temperatura, humedad y presión atmosférica) y la temperatura del agua que será empleada para determinar dicha masa. La densidad del agua destilada está en función de la temperatura del agua. Conociendo la masa del agua destilada y su densidad puede calcularse el volumen descargado [basado en CONSTANTINO Et al].

El procedimiento básicamente consiste en:

- a) Identificación de la pipeta a calibrar.
- b) Acondicionamiento a la temperatura de prueba del instrumento a calibrar y de los equipos empleados para realizar la medición (balanza, termohigrómetro, barómetro y termómetro) a la temperatura del laboratorio donde se realiza la calibración.
- c) Selección del volumen a dispensar en la pipeta.
- d) Purga de la pipeta para evitar burbujas de aire durante la selección del volumen y así mismo del dispensado (minimizando errores de medición).
- e) Registro de la temperatura del agua y condiciones ambientales iniciales.
- f) Llenado con agua destilada en la pipeta y dispensado en el recipiente seleccionado que se encuentra dentro de la balanza.

- g) Determinación de la masa de agua, midiendo la masa del recipiente vacío y lleno
- h) Cálculo del volumen.
- i) Registro de condiciones ambientales finales.
- j) Resultados de la medición (esta medición se realiza 10 veces) y estimación de incertidumbre de la medición.

De la serie de mediciones realizadas (literal j) se determina el promedio, y a partir de esto se determina el error sistemático (teniendo en cuenta Factor Z, medición realizada y volumen escogido a dispensar), para la cual su concepto se detalla a continuación:

5.2. Error sistemático.

El error sistemático, es aquel que es constante a lo largo de todo el proceso de medición, y por tanto, afecta todas las medidas de un modo definido y es el mismo para todas ellas. Estos errores tienen siempre un signo determinado y las causas probables pueden ser:

- ❖ Errores que suministra el equipo y/o instrumento de medición (por su exactitud).
- ❖ Error que suministra el personal que ejecuta el procedimiento (limitaciones de carácter personal: problemas de tipo visual, entre otros).
- ❖ Errores de método de medida (elección inadecuada del método de medida).

Los valores de pesada obtenidos de la medición gravimétrica son sólo la masa del volumen dispensado sin corrección del empuje aerostático. Para obtener el volumen real se debe efectuar un cálculo corrector teniendo en cuenta la densidad de agua y el empuje aerostático.

Es posible determinar del error sistemático mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Error Sistemático} = \bar{V} - V_{\text{nominal}} ,$$

donde \bar{V} corresponde al promedio de las mediciones realizadas en el volumen escogido (mínimo 10 mediciones según la norma ISO 8655) multiplicado por el factor Z y el V_{nominal} , hace referencia al volumen escogido de medición, señalado en el display de volumen de la pipeta, como se puede ver en la ilustración No. 1.

El factor Z, es un valor ya determinado, que está en función de la temperatura y la presión para el agua destilada, es posible consultar el valor correspondiente en la norma anteriormente nombrada. [Basado en BRAND GMBH y CENAM].

Ilustración 1: Fotografía de una pipeta monocal.

Imagen tomada de <http://www.biomedicos.co/pipetas/1984-pipeta-volumen-variable-boeco-sa-series.html>



5.3. Análisis de perfiles.

La técnica de análisis de perfiles es una aplicación especial del análisis multivariado de la varianza (MANOVA por sus siglas en inglés) a una situación donde hay varias y diferentes variables dependientes (VD) todas medidas en la misma escala. El conjunto de variables

dependientes pueden venir de mediciones realizadas en diferentes tiempos o todas las variables dependientes medidas en un tiempo determinado.

Si $X \sim N_p(\mu, \Sigma)$ y las variables de X están en las mismas unidades de medición (conmensurables) con varianza aproximadamente igual, se pueden comparar las medias μ_1, \dots, μ_p que conforman a μ .

El patrón geométrico que se obtiene al ubicar $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_p$ en las ordenadas y conectarlas en este orden mediante líneas, se llama *perfil*; éste se conforma por la línea poligonal que une los puntos $(1, \mu_1), (2, \mu_2), \dots, (p, \mu_p)$. (Díaz 2011).

El análisis de perfiles se desarrolla para una, dos o varias muestras. Este análisis contempla tanto la construcción, la indagación acerca de la forma o topología de un perfil, como la comparación entre los perfiles ligados a cada una de varias poblaciones multivariadas. (Díaz 2011).

5.3.1 Análisis de perfiles en q – muestras (Díaz 2011).

El modelo asociado corresponde a un análisis de varianza multivariado (MANOVA), de una vía de clasificación balanceado; es decir:

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}, \text{ para } i = 1, \dots, q \text{ y } j = 1, \dots, n.$$

Se quiere verificar la hipótesis $H_0: \mu_1 = \dots = \mu_q$. Con variables conmensurables, la hipótesis anterior puede orientarse más específicamente a los q perfiles generados al graficar los vectores μ_i . El interés se dirige sobre las mismas hipótesis anteriores. Éstas son:

- H_{01} : Los q perfiles son *paralelos*.
- H_{02} : Los q perfiles están en el *mismo nivel (coinciden)*.
- H_{03} : Los q perfiles son *planos*

Ejemplos relacionados con este tema, pueden ser consultados en: Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell-Using Multivariate Statistics-Pearson 6th Edition, 2012. Pag. 322.

5.4. Paralelismo de perfiles

Se denominan perfiles paralelos a los que corresponden a líneas poligonales que no se cruzan o intersecan (isoclinos); significa que la tasa (pendiente) de variación, en el tiempo, entre los dos medias particulares es la misma, cualquiera que sea la población. (Díaz, 2011)

Cuando se realiza este tipo de estudio (análisis de perfiles), la prueba de paralelismo se hace indispensable, ya que su finalidad es identificar si hay interacción entre los valores a analizar, de esta forma, para el caso especial del comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas, es posible evidenciar si el comportamiento de cada pipeta varía de una marca a otra.

La hipótesis para esta prueba es si los errores sistemáticos obtenidos en cada pipeta, tuvieron un comportamiento por segmentos de tal forma que se lograra evidenciar que fueran directamente proporcionales entre una pipeta y otra.

5.5. Diferencia global entre los niveles.

Cuando se realiza una prueba de niveles, se analiza al valor de separación del error sistemático promedio obtenido en el año correspondiente entre pipetas, sea o no que las pipetas generen perfiles paralelos.

La hipótesis consiste en si el promedio de errores sistemáticos entre pipetas, son estadísticamente iguales, para poder contrastar esta hipótesis, se utilizan los estadísticos que se describen en la sección No. 7 del marco teórico.

5.6. Planitud de perfiles.

Se quiere establecer si la media de las p variables es la misma. Esto equivale a establecer la hipótesis de que el promedio de las medias en los q grupos es el mismo para cada variable.

Por tanto, para el estudio realizado, se analiza si la pipeta al pasar el tiempo se comportó de alguna forma estable, es decir, que el promedio de sus errores sistemáticos fuera constante a través del tiempo, por tanto, que el equipo conserve su especificación técnica metrológica. Esta prueba es relevante sólo si los perfiles son paralelos. [Tabachnick, 2012].

Más información relacionada con este tema, pueden ser consultados en: Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell-Using Multivariate Statistics-Pearson 6th Edition, 2012. Pag. 316.

5.7. Estadísticos utilizados en el análisis de perfiles.

Con más de dos grupos o más de dos medidas, las diferencias en el paralelismo, planitud, y/o nivel puede deberse a diferentes causas. Varias estadísticas multivariadas están disponibles para realizar pruebas de significancia de efectos principales y las interacciones tales como: Lambda de Wilks, Criterio de traza de Hotelling, Criterio de Pillai y Criterio de la raíz característica mayor de Roy, las cuales se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 1: Estadísticos empleados en análisis de perfiles

ESTADÍSTICO	DESCRIPCIÓN	OBTENCIÓN
Lamda de Wilks.	<p>Criterio de la razón de verosimilitud. La significación del lambda de Wilks se realiza transformándolo en un estadístico F (compara la variabilidad debida a las diferencias entre grupos con la debida a las diferencias dentro de los grupos). Cuanto mayor sea el valor de F y menor su significación, más probabilidad de que existan diferencias significativas entre los grupos. [RODRIGUEZ & MORA 2001] Los l_i son las raíces de $H - lE = 0$ que corresponden a los valores propios de $(HE)^{-1}$. No es difícil intuir que se rechaza H_0 para valores grandes de l_i; puesto que estos hacen pequeño a Λ. En esta misma dirección se han desarrollado algunos criterios para el MANOVA. [DIAZ, 2011]</p>	$\Lambda = \prod_{i=1}^p \frac{1}{(1 + l_i)}$
Pillai - Bartlett	<p>Es un criterio de traza. Demuestra que V tiene distribución Ji- cuadrado con pq grados de libertad. Se obtiene una aproximación a la distribución normal con sus dos primeros momentos exactos. Los valores obtenidos a 5% y 1% son bastante aproximados a los obtenidos en otras tablas. [DIAZ, 2011] El criterio de Pillai es el efecto de las varianzas combinado.</p>	$V = tr(H(E + H))^{-1}$

<p>Hotelling - Lawley</p>	<p>Es la suma de las raíces características de HE^{-1} como estadístico de prueba. Dado que la suma de las raíces características es igual a la traza de la matriz. Se rechaza la hipótesis nula si este valor es más grande que una cantidad que depende de p, N y q. La distribución exacta de la estadística $U = tr(HE)^{-1}$ no es sencilla, bajo la hipótesis nula la distribución límite de $N tr(HE)^{-1}$ es Ji-cuadrado con pq-grados de libertad. Con la distribución límite se toma la decisión de no rechazar o rechazar H_0. [DIAZ, 2011].</p>	$U = \sum l_i = tr(HE^{-1})$
<p>Roy</p>	<p>Roy (1953) propuso al máximo valor propio de HE^{-1} como estadístico de prueba, denotada por l_1. Se rechaza la hipótesis nula si l_1 es más grande que cierto valor 0, equivalentemente si [DIAZ, 2011].</p>	$R = \frac{l_1}{(1 + l_1)}$

5.8. Prueba estadística para evaluar normalidad multivariada.

El modelo de análisis de perfiles planteado en este trabajo debe cumplir, como en cualquier modelo estadístico aplicable, el supuesto de que los datos disponibles sigan de forma conjunta una distribución normal. El cumplimiento de este supuesto resulta necesario con el fin de garantizar la validez de los resultados. Para evaluar el cumplimiento de una distribución normal multivariada [Mardia, 1970] definió las siguientes estadísticas muestrales basadas en la asimetría y curtosis [basado en LÉVY & VARELA, 2006]:

Asimetría:

$$G_{1,p} = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n [(x_i - \bar{X})' \hat{S}^{-1} (x_j - \bar{X})]^3$$

Curtosis:

$$G_{2,p} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{X})' \hat{S}^{-1} (x_i - \bar{X})]^2$$

donde n representa el número total de observaciones, x_i y x_j son vectores columna con los valores de todas las variables para las observaciones i-ésima y j-ésima, respectivamente, \bar{X} es el correspondiente vector columna de medias muestrales y \hat{S}^{-1} es la inversa de la matriz de varianzas-covarianzas muestral. [LÉVY & VARELA, 2006]

Para evaluar estas medidas muestrales se han establecido los estadísticos de contraste $Z(G_{1,p})$ y $Z(G_{2,p})$, que han sido obtenidos a partir de $G_{1,p}$ y $G_{2,p}$. Mardia en su artículo, demostró que $G_{1,p}$ presenta una distribución χ^2 , y que el estadístico $G_{2,p}$ se distribuye asintóticamente según distribución normal, por lo que la interpretación para ambos puede darse comparándolos con los valores de tabla para cada una de estas distribuciones y realizar los contrastes de valor p respectivos. [Basado en LÉVY & VARELA, 2006 y KHATTREE & RAIK, 2003]

Para tamaños de muestra grande y pequeños se han establecido tablas para valores críticos, para mayor detalle de esta interpretación consultar el artículo “Measures of

Multivariate Skewness and Kurtosis with Applications” K. V. Mardia, *Biometrika*, Vol. 57, No. 3 (Dec., 1970), pp. 519-530 y el libro “Applied Multivariate Statistics with SAS software”, Ravindra Khattree, Dayanand N. Raik. Segunda edición. 2003.

6. METODOLOGÍA:

Unidad de Análisis:

Diez (10) pipetas empleadas por los Laboratorios Nacionales de Referencia del INS, de volumen nominal de 1000 μL calibrados por entidades acreditadas ya sea a nivel nacional y/o internacional en la norma ISO/IEC 17025:2005. Cada calibración contiene diez (10 mediciones), por lo que se obtienen por año 100 datos.

Forma de Selección:

Se seleccionaron las pipetas con volumen nominal de 1000 μL calibrados por entidades acreditadas ya sea a nivel nacional y/o internacional en la norma ISO/IEC 17025:2005.

Diseño muestral:

Se realizó un muestreo por conveniencia, ya que la cantidad de pipetas que cumplía con criterios de inclusión correspondían a un total de 10 pipetas.

Criterios de inclusión:

Volumen nominal de 1000 μL y Calibración años 1, 2 y 3.

Criterios de Exclusión:

Volúmenes nominales diferentes al indicado y pipetas que no se hayan calibrado en los años indicados.

Instrumentos:

Matriz de ordenamiento de datos en Excel y Software estadístico R.

Procedimiento:

- FASE I: Solicitud de consentimiento informado de uso de datos al Instituto Nacional de Salud.
- FASE II: Alistamiento de base de datos. Emplear los datos primarios de las calibraciones realizadas durante los años 1, 2 y 3 de las pipetas.
- FASE III: Realizar la matriz de ordenamiento de datos en Excel
- FASE IV: Realizar un análisis estadístico exploratorio univariado con el fin de tener una idea preliminar de la información recolectada.
- FASE V: Realizar los cálculos estadísticos aplicables (M ANOVA), para establecer las interacciones del modelo planteado.
- FASE VI: Realizar las pruebas de normalidad de bondad de ajuste del método.
- FASE VII: Analizar e interpretar la información.

7. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS EMPLEADOS

Ver en anexo No. 1. Consentimiento informado de la Subdirección de Gestión de Calidad de la Dirección Técnica de Redes en Salud Pública, con aval de la oficina Asesora Jurídica del Instituto Nacional de Salud.

8. RESULTADOS

8.1. Análisis descriptivo de los datos.

8.1.1. Año 1

El código en R desarrollado se relaciona en el anexo No. 6

Análisis descriptivo

A continuación se relacionan los resultados obtenidos mediante el software R Project de la estadística descriptiva correspondiente a los errores sistemáticos de las diez (10) pipetas objeto de estudio para el año 1.

Nota:

Tabla 2: Estadística descriptiva - Año 1

Min.	Primer Cuartil	Mediana	Media	Tercer cuartil	Máx.	Desviación estándar	Coficiente de asimetría	Curtosis
-7.8610	-2.6690	-0.2207	-0.5914	1.7070	9.4090	30.27003	-0.226538	3.21899

Frente a estos datos, podemos observar que el error sistemático mínimo obtenido fue de $-7,8610\mu\text{L}$ y el máximo fue de $9.4090\mu\text{L}$. La norma ISO 8655-2 establece un error máximo de $8\mu\text{L}$ para un volumen nominal de $1000\mu\text{L}$, por lo que podemos concluir de manera preliminar que durante el desarrollo de las pruebas como mínimo un dato se salió de especificación (dispensando más volumen del deseado), no obstante debido a que la norma indica un promedio de 10 mediciones, estos valores se ven influenciados, de tal forma que en últimas el valor promedio cumpla la especificación estipulada. Para poder analizar el comportamiento de forma individual durante el año 1, se realizó el diagrama caja y bigotes, ilustración No. 3, que se analizará posteriormente.

Por otro lado, el error sistemático para todas las pipetas en el año 1 fue en promedio de $-0,5914\mu\text{L}$.

El 50% de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático igual o menor de $-0,2207\mu\text{L}$ o igual o mayor a $-0,2207\mu\text{L}$ para el año 1.

El 25 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de $-2,6690\mu\text{L}$ o menor y el 75 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de $-2,6690\mu\text{L}$.

El 75 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de $1.7070\mu\text{L}$ o menor y el 25 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de $1.7070\mu\text{L}$.

De manera preliminar, el conjunto de datos presenta una distribución sesgada a la izquierda, teniendo en cuenta que el promedio (-0.5914) es menor que la mediana (-0.2207) de los

datos, es decir, un mayor número de mediciones de errores sistemáticos obtenidos durante las calibraciones del año 1 son mayores al promedio respectivo. Lo anterior también se puede confirmar, con el coeficiente de asimetría obtenido, que es negativo (-0.226538) y realizando un histograma de los datos que se puede observar en la ilustración No. 2.

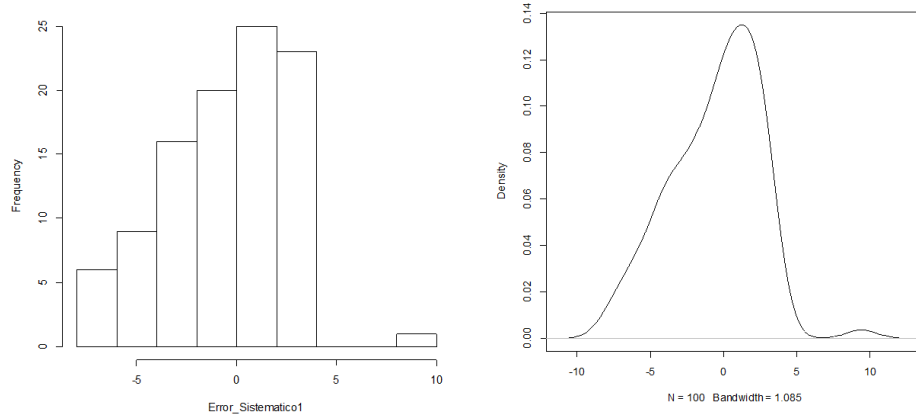


Ilustración 2. Histograma y densidad de los daños - Año 1

Para poder determinar si la forma de la distribución de los datos del año 1, se asemeja a la forma de una distribución normal, se estimó el coeficiente de curtosis, el cual arrojó un valor positivo, mayor a 3, indicándonos que la distribución es más apuntada y con colas más anchas que la normal, por tanto tiende a ser una distribución leptocúrtica.

Con respecto al comportamiento individual de cada pipeta, en términos generales ninguna pipeta obtuvo valores que superaran el error máximo permisible de la norma, exceptuando la pipeta No. 9 la cual arrojó un valor atípico, de 9.4090, según se puede observar en el siguiente diagrama de caja y bigotes (ilustración No. 3):

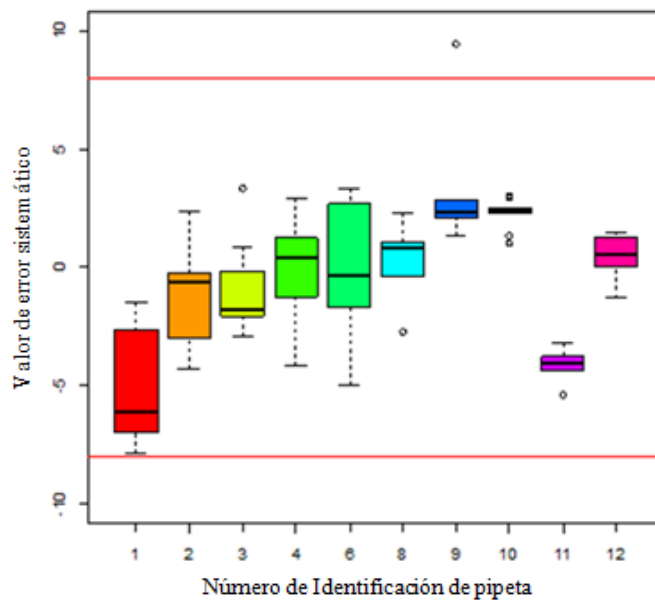


Ilustración 3: Diagrama Caja y Bigotes - Año 1

Por otro lado, analizando de forma individual la ilustración No. 3, se puede sospechar que hay una mejor precisión para la pipeta número 10, correspondiente a marca Isolab, seguidas de las pipetas 9 (color azul) y 11 (color púrpura), marcas Brand y Gilson respectivamente, a pesar que la pipeta No. 9 tiene un dato atípico, y que a su vez presenta un valor que supera el error máximo permisible. Por otro lado, hay pipetas que presentan una gran variación en el volumen, tal es el caso de las pipetas 1 y 6, marcas ThermoElectron y Brand. Esta última, teniendo en cuenta que son misma marca y modelo, es probable que tengan una forma de uso diferente ya que estas pertenecen a laboratorios con diferente función.

8.1.2. Año 2

El código en R desarrollado se relaciona en el anexo No. 6

Análisis descriptivo:

A continuación se relacionan los resultados obtenidos mediante el software R Project de la estadística descriptiva correspondiente a los errores sistemáticos de las pipetas objeto de estudio para el año 2.

Tabla 3: Estadística descriptiva - Año 2

Min.	Primer Cuartil	Mediana	Media	Tercer cuartil	Máx.	Desviación estándar	Coefficiente de asimetría	Curtosis
-7.2340	-1.6090	0.6852	1.0370	3.9770	10.4900	4.197353	0.161728	2.423129

Frente a estos datos, podemos observar que el error sistemático mínimo obtenido fue de -7,2340 μL y el máximo fue de 10.4900 μL . La norma ISO 8655-2 establece un error máximo de 8 μL para un volumen nominal de 1000 μL , por lo que podemos concluir de manera preliminar que durante el desarrollo de las pruebas como mínimo un dato se salió de especificación (dispensando más volumen del deseado), no obstante debido a que la norma indica un promedio de 10 mediciones, estos valores se ven influenciados, de tal forma que en últimas el valor promedio cumpla la especificación estipulada. Para poder analizar el comportamiento de forma individual durante el año 2, se realizó el diagrama caja y bigotes, ilustración No. 5, el cual se analizará posteriormente.

Por otro lado, el error sistemático para todas las pipetas en el año 2 fue en promedio de 1.037 μL .

El 50% de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático igual o menor de 0.6852 μL o igual o mayor a 0,6852 μL para el año 2.

El 25 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de -1.6090 μL o menor y el 75 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de -1,6090 μL .

El 75 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de 3.9770 μL o menor y el 25 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de 3.9770 μL .

De manera preliminar, el conjunto de datos presenta una distribución ligeramente sesgada a la derecha, teniendo en cuenta que el promedio (1,0370) es mayor que la mediana (0,6852) de los datos, es decir, un mayor número de mediciones de errores sistemáticos obtenidos durante las calibraciones del año 2 son menores al promedio respectivo. Lo anterior también se puede

confirmar, con el coeficiente de asimetría obtenido, el cual es positivo (0.161728) y realizando un histograma de los datos que se puede observar en la ilustración No. 3.

Para poder determinar si la forma de la distribución de los datos del año 2, se asemeja a la forma de una distribución normal, se estimó el coeficiente de curtosis, el cual arrojó un valor positivo, sin embargo éste es menor a 3, indicándonos que la distribución es menos apuntada y con colas menos anchas que la normal, por tanto tiende a ser una distribución platicúrtica.

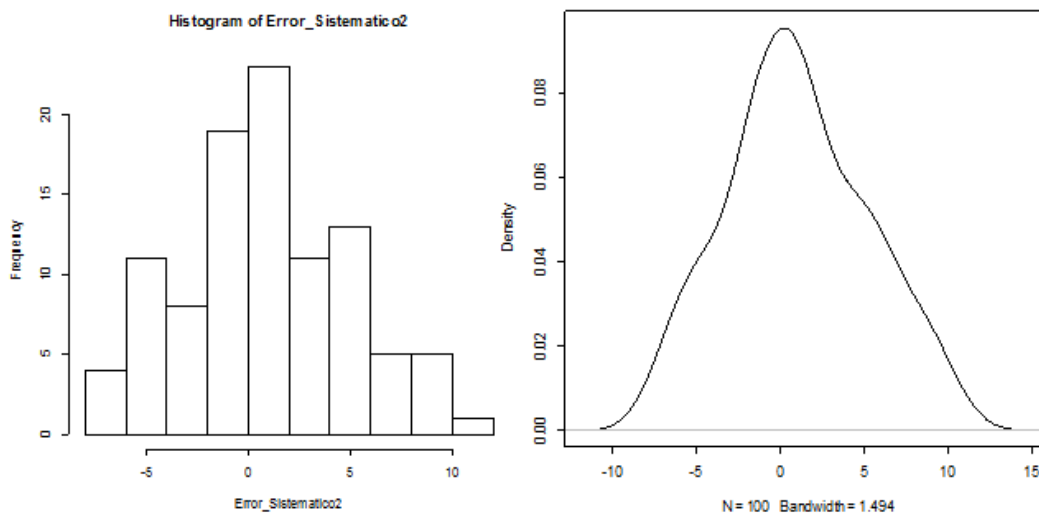


Ilustración 4: Histograma y densidad de errores sistemáticos Año 2

Con respecto al comportamiento individual de cada pipeta, las pipetas 3 y 4 presentaron valores que superaron el error máximo permitido de la norma, más del 25% de las mediciones realizadas. Sin embargo al promediar sus datos respectivos el valor promedio no superó los valores de 8 μL . Lo anterior se puede observar en el siguiente diagrama de caja y bigotes (ilustración No. 5):

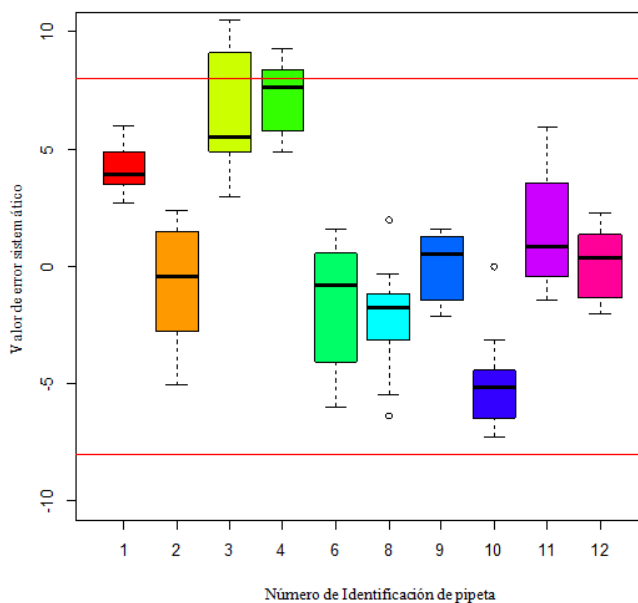


Ilustración 5: Diagrama Caja y Bigotes - Año 2

Por otro lado, analizando de forma individual la ilustración No. 5, se puede sospechar que hay una mejor precisión para la pipeta número 1 (color rojo), correspondiente a marca thermoelectron. Al comparar el estado de la pipeta No. 6 (color verde pastel) para las calibraciones del año 1 y 2, se logra evidenciar que ésta sigue siendo la pipeta con mayor dispersión de los datos, es decir, presenta mayor variabilidad al momento de dispensar el volumen deseado.

8.1.3. Año 3

El código en R desarrollado se relaciona en el anexo No. 6

Análisis descriptivo

A continuación se relacionan los resultados obtenidos mediante el software R Project de la estadística descriptiva correspondiente a los errores sistemáticos de las pipetas objeto de estudio para el año 3.

Tabla 4: Estadística descriptiva - Año 3

Min.	Primer Cuartil	Mediana	Media	Tercer cuartil	Máx.	Desviación estándar	Coefficiente de asimetría	Curtosis
-4.034	-0.2174	0.7137	0.1957	1.2230	3.9460	1.756812	-0.8543388	3.04755

Frente a estos datos, podemos observar que el error sistemático mínimo obtenido fue de -4,034 μL y el máximo fue de 3,9460 μL . La norma ISO 8655-2 establece un error máximo de 8 μL para un volumen nominal de 1000 μL , por lo que podemos concluir de manera preliminar que durante el desarrollo de las pruebas ningún dato se salió de especificación (dispensando más volumen o menos volumen del deseado), por consiguiente el promedio de estos valores con seguridad cumplirán con el error máximo permitido. Para poder analizar el comportamiento de forma individual de cada pipeta durante el año 3, se realizó el diagrama caja y bigotes, ilustración No. 7, el cual se analizará posteriormente.

Por otro lado, el error sistemático para todas las pipetas en el año 3 fue en promedio de 0,1957 μL .

El 50% de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático igual o menor de 0,7137 μL o igual o mayor a 0,7137 μL para el año 3.

El 25 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de -0,2174 μL o menor y el 75 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de -0,2174 μL .

El 75 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de 1.2230 μL o menor y el 25 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de 1.2230 μL .

De manera preliminar, el conjunto de datos presenta una distribución sesgada a la izquierda, teniendo en cuenta que el promedio (0.1957) es menor que la mediana (0,7137) de los datos, es decir, un mayor número de mediciones de errores sistemáticos obtenidos durante las calibraciones del año 3 son mayores al promedio respectivo, lo anterior también se puede confirmar, con el coeficiente de asimetría obtenido, el cual es negativo (-0.8543388) y realizando un histograma de los datos que se puede observar en la ilustración No. 5.

Para poder determinar si la forma de la distribución de los datos del año 3, se asemeja a la forma de una distribución normal, se estimó el coeficiente de curtosis, el cual arrojó un valor positivo, sin embargo éste mayor a 3, indicándonos que la distribución es más apuntada y con colas más anchas que la normal, por tanto tiende a ser una distribución leptocúrtica.

Adicional a lo anteriormente descrito, se puede apreciar en el gráfico de densidad de frecuencias de los errores sistemáticos año 3, ilustración No. 6, que se presenta una distribución bimodal, que puede deberse a las pipetas 6 y 9, las cuales según ilustración de caja y bigotes No. 7 presentaron errores diferentes al resto de pipetas, sin salirse de los errores máximos permitidos. Al revisar en el anexo No. 5, página 40, se evidencia que estas pipetas son de la misma marca y modelo, lo cual puede explicar la distribución de estos datos.

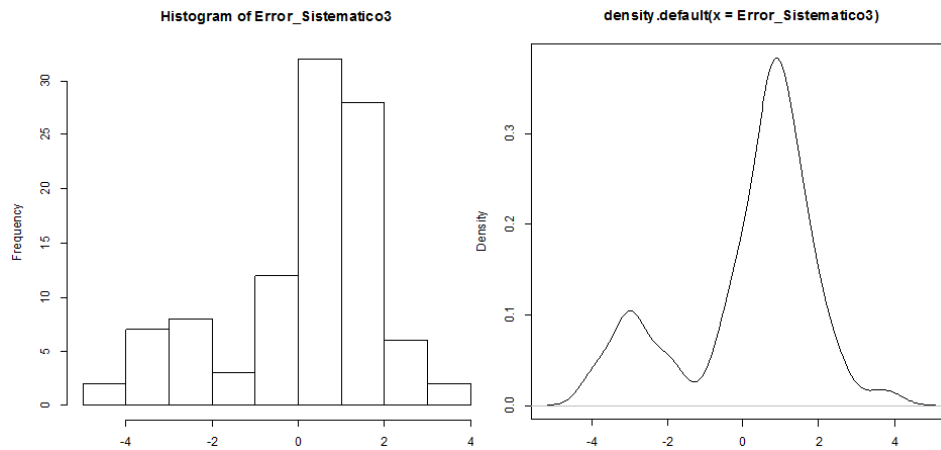


Ilustración 6: Histograma y densidad de errores sistemáticos Año 3

Con respecto al comportamiento individual de cada pipeta, en términos generales ninguna pipeta obtuvo valores que superaran el error máximo permitido de la norma, según se puede observar en el siguiente diagrama de caja y bigotes (ilustración No. 7):

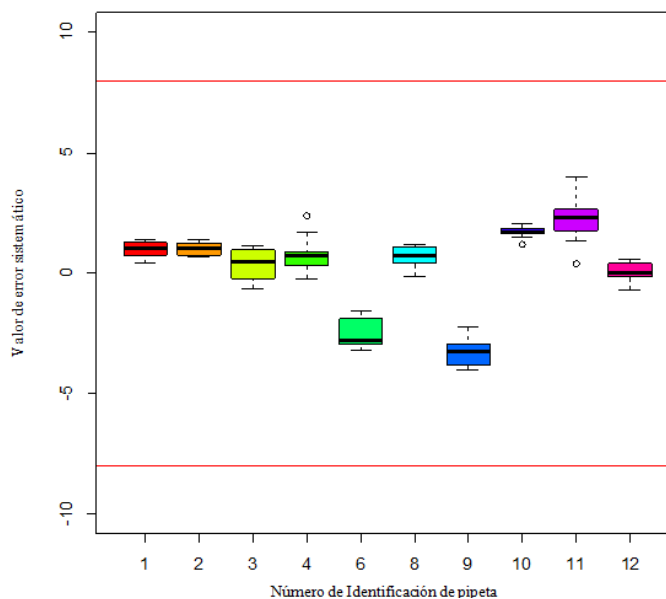


Ilustración 7: Diagrama Caja y Bigotes - Año 3

Por otro lado, analizando de forma individual la ilustración No. 7, se puede inferir que hay una mejor precisión para la pipeta número 10 (color azul rey), correspondiente a marca isolab, para el año 1, esta pipeta también había sido la más precisa y exacta. Las pipetas 3 (color amarillo) y 6 (color verde pastel) presentaron la mayor variabilidad en el momento de dispensar volumen.

8.1.4. Años 1, 2 y 3

El código en R desarrollado se relaciona en el anexo No. 6

Análisis conjunto

A continuación se relacionan los resultados obtenidos mediante el software R Project de la estadística descriptiva correspondiente a los errores sistemáticos de las pipetas objeto de estudio para los años 1, 2 y 3.

Tabla 5: Estadística descriptiva – Años 1, 2 y 3.

Min.	Primer Cuartil	Mediana	Media	Tercer cuartil	Máx.	Desviación estándar	Coefficiente de asimetría	Curtosis
-7,8610	-1,8450	0.5661	0.2138	1.7630	10,4900	3,214463	0.222581	3.761112

Frente a estos datos, podemos observar que el error sistemático mínimo obtenido fue de -7,8610 μL y el máximo fue de 10,4900 μL . La norma ISO 8655-2 establece un error máximo de 8 μL para un volumen nominal de 1000 μL , por lo que podemos concluir de manera preliminar que durante el desarrollo de las pruebas uno o más datos de las mediciones realizadas se salió de especificación (dispensando más volumen del deseado), sin embargo, debido a que las mediciones realizadas son 10 por cada pipeta, si el promedio no supera el error máximo permitido el equipo es conforme, por consiguiente, el equipo puede ser utilizado. Para poder analizar el comportamiento de forma individual de cada pipeta durante los tres años, se realizó el diagrama caja y bigotes, ilustración No. 8, el cual se analizará posteriormente.

Por otro lado, el error sistemático para todas las pipetas en los tres años fue en promedio de 0,2138 μL .

El 50% de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático igual o menor de 0,5661 μL o igual o mayor a 0,5631 μL para los tres años, de forma consecutiva.

El 25 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de -1,8450 μL o menor y el 75 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de -1,8450 μL .

El 75 % de las pipetas escogidas tuvo un error sistemático de 1,7630 μL o menor y el 25 % restante tuvo un error sistemático igual o mayor de 1.7630 μL .

De manera preliminar, el conjunto de datos presenta una distribución sesgada a la izquierda, teniendo en cuenta que el promedio (0.2138) es menor que la mediana (0,5661) de los datos, es decir, un mayor número de mediciones de errores sistemáticos obtenidos durante las calibraciones de los 3 años son mayores al promedio respectivo lo anterior también se puede confirmar, con el coeficiente de asimetría obtenido, el cual es positivo (0.222581) y realizando un histograma de los datos que se puede observar en la ilustración No. 8.

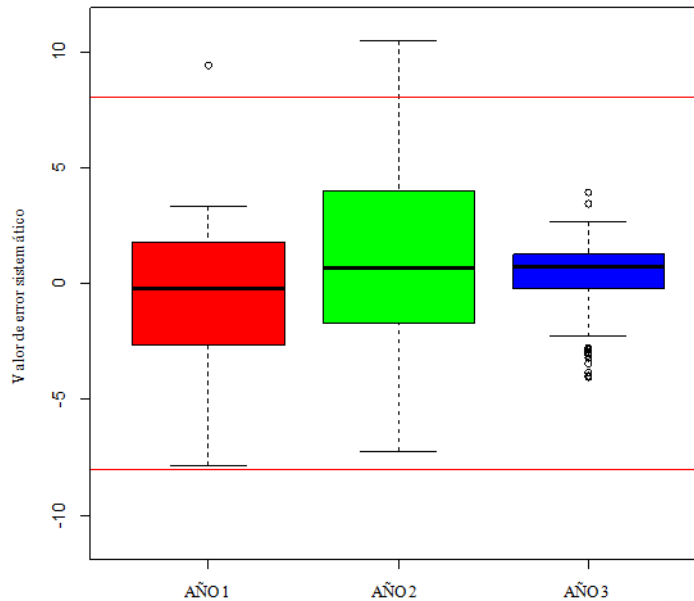


Ilustración 8: Error sistemático total vs Año

Con el fin de identificar el comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas objeto de estudio durante los años 1,2 y 3, se realizaron los respectivos diagramas de caja y bigotes (ver ilustración 9) y de los cuales podemos observar lo siguiente:

Se puede observar que hubo una variación mayor para el año 2 a comparación del año 1, de las 100 mediciones se generó un valor atípico positivo, que corresponde a la pipeta No. 9, marca Brand, sin tener que limitar a la pipeta en su uso. No obstante, durante el primer año de calibración, ninguna pipeta salió de especificación.

Para el año 2, se puede observar que un porcentaje de mediciones superó los errores máximos permisibles, sin embargo el promedio de las mediciones llevó a que ninguno de los equipos se saliera de especificación técnica. Se puede observar que los errores sistemáticos se mantuvieron estables y dentro del intervalo permitido, se encontraron valores que no cumplieron con el error superior máximo permitido, y que fueron generados por las pipetas números 3 y 4.

Para el año 3, se evidencia una baja dispersión de los errores sistemáticos en comparación con los años 1 y 2, como se puede evidenciar en el gráfico, sin que las pipetas requirieran ajuste alguno; al identificar las causas por las cuales dichos equipos disminuyeron su error, cuando se esperaba que estos aumentaran sustancialmente (teniendo en cuenta que con el tiempo la estabilidad de un instrumento de medida puede variar), se logra identificar que el proveedor del año 3, cuenta con la misma capacidad técnica que los otros dos proveedores, aunque muy probablemente, quien desarrolló el ensayo tiene mejor manipulación del equipo que el resto de proveedores de este servicio. Lo que permite inferir que por más que el equipo se encuentre dentro de los valores permitidos en el momento de realizar el dispensado de volumen, estos errores podrían ser mayores o menores, dependiendo del usuario.

Para el año 1 y 3, debido a que se presentan valores muy cercanos entre sí, esto puede ocasionar que se generen con mayor facilidad valores atípicos entre el conjunto de datos analizado. A su vez, se puede observar que no hay diferencias significativas.

8.2. Análisis de Correlación

Con el fin de tener una idea de la relación lineal existente entre los errores sistemáticos de los años 1, 2 y 3 se determinaron los coeficientes de correlación entre ellos, arrojando los siguientes resultados:

Tabla 6: Valores de coeficientes de correlación

AÑOS	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
AÑO 1	1	-0,3471252	-0,3607592
AÑO 2	-0,3471252	1	0,08111202
AÑO 3	-0,3607592	0,08111202	1

Correlación errores del año 1 con respecto al año 2:

El resultado obtenido fue de -0,3471, lo que indica, dentro de nuestro contexto de estudio que no hay una correlación fuerte entre los errores obtenidos en el año 1 con respecto a los errores del año 2. Así mismo, esta relación es inversamente proporcional debido a que se obtuvo un coeficiente de signo negativo. También es importante resaltar que este coeficiente no explica una relación de causalidad entre los errores obtenidos en el año 1 y los obtenidos en el año 2, teniendo en cuenta que, cada calibración es independiente entre sí.

Correlación errores del año 1 con respecto al año 3:

El resultado obtenido fue de -0,3607, lo que indica, dentro de nuestro contexto de estudio, que no hay una correlación fuerte entre los errores obtenidos en el año 1 con respecto a los errores del año 3. Así mismo, esta relación es inversamente proporcional debido a que se obtuvo un coeficiente de signo negativo. También es importante resaltar que este coeficiente no explica una relación de causalidad entre los errores obtenidos en el año 1 y los obtenidos en el año 3, teniendo en cuenta que, cada calibración es independiente entre sí.

Correlación errores del año 2 con respecto al año 3:

El resultado obtenido fue de 0,0811, lo que indica, dentro de nuestro contexto de estudio, que no hay una correlación fuerte entre los errores obtenidos en el año 2 con respecto a los errores del año 3. Esta relación fue mucho menor con relación a la establecida entre los años 1, 2 y 3 respectivamente. De igual forma esta relación es directamente proporcional debido a que se obtuvo un coeficiente de signo positivo. También es importante resaltar que este coeficiente no explica una relación de causalidad entre los errores obtenidos en el año 2 y los obtenidos en el año 3, teniendo en cuenta que, cada calibración es independiente entre sí.

Analizar únicamente el coeficiente de correlación entre los errores sistemáticos de los años 1, 2 y 3 no es suficiente para explicar las posibles relaciones existentes que puedan existir entre estos conjuntos de datos, por lo que estas relaciones se abordarán con más detalle con la aplicación de la técnica de análisis de perfiles que se realizará posteriormente. Las pruebas a realizar contienen los estadísticos que se detallan a continuación:

8.3. Pruebas de Hipótesis

8.3.1. Prueba de paralelismo:

Con esta prueba se quiere evaluar si la diferencia entre los errores sistemáticos para los años 1, 2 y 3 es el mismo para cada una de las diez (10) pipetas evaluadas. Para realizar este análisis se emplearon los estadísticos que se muestran en la tabla No. 7.

Tabla 7: Pruebas de hipótesis - Paralelismo

	ESTADÍSTICO	F	Grados Num	GradosDen	P valor
WILKS	0,0834504	24,3431900	18	178	9.884146e-39
PILLAI	1,3868310	22,6174200	18	180	5.389126e-37
LAWLEY	5,3477070	26,2097600	18	145	9.624854e-37
ROY	3,9043150	39,0431500	9	90	2.400466e-27

Entre cada una de las 10 pipetas evaluadas, se establece como hipótesis nula que no hay diferencias significativas para los errores sistemáticos en los años 1,2 y 3, es decir, que los errores de cada pipeta se comporten de igual forma entre cada pipeta a lo largo de los tres años. El valor p obtenido para cada uno de los estadísticos utilizados para probar esta hipótesis, ver tabla No. 7 columna “p valor”, fue menor al valor alfa establecido para este estudio ($\alpha = 0,05$), con lo cual se confirma que si hay diferencias entre estos errores y además entre cada pipeta.

El anterior resultado es posible que se deba técnicamente a las siguientes tres razones:

1. Que existen diferencias inherentes en el diseño de fabricación y mecánica de las pipetas al momento de su fabricación que se ven reflejadas en el desempeño de las mismas para la dispensación del volumen (se ha encontrado diferencias en el error sistematico que varian de un 0,5 % a 0,8 % entre las diferentes marcas).
2. Que el manejo y cuidado que se tiene de cada una de estas pipetas por parte de los usuarios de los laboratorios puede influir en su desempeño, y
3. La variabilidad que pudo haberse presentado debido a la técnica de pipeteo empleada por el personal que ejecutó la calibración, ya que se pudo evidenciar que uno de estos laboratorios presentó una dispersión mucho mayor (año 2) en comparación con los otros dos laboratorios (año 1 y 3).

De igual forma estas diferencias entre perfiles se pueden observar en la ilustración 9.

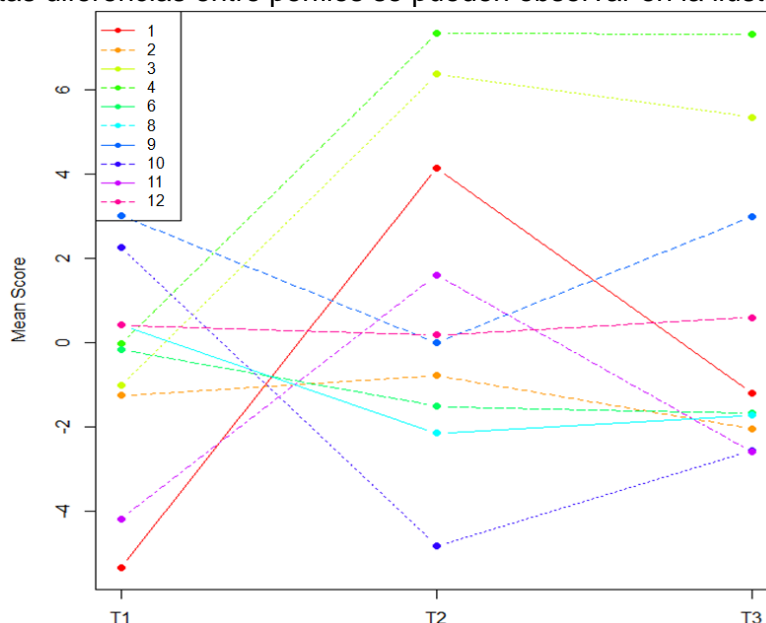


Ilustración 9: Hipótesis de paralelismo

8.3.2. Prueba de diferencia de niveles:

Con esta prueba se quiere evaluar el grado de diferencia que presentaron cada uno de los promedios de los errores sistematicos entre cada pipeta. Para realizar este análisis se emplearon los estadísticos que se muestran en la tabla número 8.

Tabla 8: Prueba de hipótesis - Diferencia de niveles

	ESTADÍSTICO	F	Grados Num	GradosDen	P VALOR
WILKS	0.07054912	27.34185	18	178	7.233459e-42
PILLAI	1.53249	32.77986	18	180	2.965337e-47
LAWLEY	5.565084	27.27515	18	145	1.124064e-37
ROY	55.19368	551.9368	9	90	1.075999e-74

La hipótesis nula que se plantea para este caso es que el promedio del error sistemático para cada nivel (pipeta) es igual. El p-valor para cada uno de los estadísticos de la tabla No. 8 evidencia que fue menor al valor α establecido para este estudio, por lo cual se rechaza lo anteriormente descrito, es decir, si hay diferencias significativas entre los promedios de los errores sistemáticos, al compararse entre si.

Es posible que este resultado sea atribuible a las mismas causas identificadas y descritas en los puntos 1 y 2 en la prueba de paralelismo 8.3.1.

8.3.3. Prueba de diferencia de planitud:

Con esta prueba se quiere evaluar el grado de variabilidad que presentó el error sistemático promedio de cada una de las pipetas a lo largo de los tres años. Para realizar este análisis se emplearon los estadísticos que se muestran en la tabla número 9:

Tabla 9: Prueba de hipótesis - Planitud

	ESTADÍSTICO	F	Grados Num	GradosDen	P VALOR
WILKS	0,07998719	22,56877	20	178	1.257078e-38
PILLAI	1,395401	20,77178	20	180	1.229237e-36
LAWLEY	5,558703	24,51452	20	147	4.59438e-37
ROY	4,114079	37,02671	10	90	1.155562e-27

La hipótesis nula que se plantea para esta prueba es que el promedio del error sistemático para cada una de las pipetas se mantuvo constante (igual) durante el tiempo evaluado (a lo largo de los tres años). Las pruebas estadísticas dieron como resultado un p-valor menor al α establecido ($\alpha = 0,05$), por lo que se rechaza la hipótesis nula establecida para esta prueba, es decir, cada pipeta no mantiene un error constante a lo largo del tiempo.

Finalmente, se realizó la prueba de Mardia (Ver tabla No. 10), con el fin de comprobar la normalidad multivariada de los datos, basados en los estadísticos de asimetría y curtosis. Teniendo en cuenta que la cantidad de datos analizados por cada pipeta es pequeño, 10 mediciones para cada una por año, el estadístico utilizado para interpretar el cumplimiento de la hipótesis de normalidad multivariada corresponde al p.value.small, el cual da como resultado que los datos presentan una distribución normal multivariada, es decir, el p-valor

obtenido fue de 0,307, mayor al α ($\alpha=0,05$) establecido para esta prueba, por lo cual, no se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 10: Resultados de prueba de Mardia

PRUEBA DE MARDIA	SIGNIFICADO	Resultado
G1P	Estadístico de asimetría multivariado de Mardia	0.6700432
chi.skew	Valor de Chi-cuadrado del estadístico de asimetría	11.16739
p.value.skew	Valor de p del estadístico de asimetría	0.3446267
g2p	Estadístico de curtosis multivariado de Mardia	16.50411
z.kurtosis	Valor de Z del estadístico de curtosis	1.37306
p.value.kurt	Valor de p del estadístico de curtosis	0.1697337
chi.small.skew	Valor de Chi-cuadrado del estadístico de asimetría para muestras pequeñas	11.67581
p.value.small	Valor de p del estadístico de asimetría para muestras pequeñas	0.3073389

9. DISCUSIÓN

A pesar que en la prueba de hipótesis de paralelismo se muestra que las diez (10) pipetas entre sí no son paralelas, al analizar la ilustración No. 9, se puede apreciar que dos pipetas puede ser comparadas y es posible que cumplan la hipótesis de paralelismo y de planitud, tal es el caso de las pipetas No. 6 y 12, ya que se observa gráficamente, que al parecer tienen un comportamiento estable en el tiempo y sus pendientes no se cruzan.

Se evidenció que hay factores que no se controlan, por lo que se recomienda que para un próximo estudio, es necesario tener en cuenta otras variables que puedan llegar a afectar el comportamiento de los errores sistemáticos de los equipos, ya que se observó que para los tres años se trabajó con proveedores diferentes y que posiblemente la variación observada de cada uno de los errores se debe a la técnica de pipeteo utilizada por quien realizó la calibración, más no a la variabilidad inherente de la pipeta.

Los resultados obtenidos para las pruebas paralelismo, nivel y planitud, son resultados que fácilmente pueden justificarse dada la naturaleza de las variables estudiadas.

Se confirmó que si la prueba de hipótesis de paralelismo se rechazaba, se iba a rechazar la de planitud, ya que ambas están relacionadas matemáticamente, según lo describe TABACHNICK B. & FIDELL L. en UsingMultivariateStatistics-Pearson 6th Edition, (2012).

10. CONCLUSIONES

- Se analizó el comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas electrónicas y/o digitales de los laboratorios del INS a partir de los errores sistemáticos mediante la técnica análisis de perfiles, realizando pruebas estadísticas descriptivas a nivel general.

- A partir de un análisis multivariado, mediante la prueba de hipótesis de paralelismo fue posible determinar que hay diferencias significativas de los errores sistemáticos entre las pipetas electrónicas y/o digitales en el tiempo, de los laboratorios del INS.
- A partir del análisis multivariado, con la prueba de hipótesis de planitud se identificó la forma del cambio en el tiempo de cada pipeta analizada de los laboratorios del INS.
- Se realizó una prueba para evaluar la multinormalidad de los datos a partir del test de Mardia, con el fin de hacer pruebas estadísticas para evaluar la eficiencia del modelo; se concluye que el modelo planteado es apropiado para analizar el comportamiento de las pipetas electrónicas y/o digitales debido a que cumple supuestos de multinormalidad.
- De igual forma, el modelo planteado para analizar el comportamiento de los errores sistemáticos durante el periodo de estudio, fue adecuado según dicha prueba, lo que lo presenta como una alternativa para poder complementar de manera experimental y justificar técnicamente, la frecuencia de calibración de instrumentos de medición tales como lo son las pipetas.
- Teniendo en cuenta el análisis estadístico realizado, se concluye que para garantizar confiabilidad en los resultados, se recomienda una frecuencia de calibración anual o mejor dada la variabilidad que presentaron los errores sistemáticos.

11. REFERENCIAS

- (1) DAVIDIAN, M. & GILTMAN, D.M. Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements, Springer, 2002.
- (2) INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION AND INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION “General requirements for the competence of testing and calibration laboratories”. ISO / IEC 17025. 2005
- (3) DIGGLE, P.J. & HEAGERTY, P. & LIANG, K. & ZEGER, S. Analysis of Longitudinal Data, Oxford Statistical Science Series, 2002.
- (4) VILLA E. & NORIEGA G. Cartas Control para Monitorear Procesos de Calibración de Instrumentos de Medición. 2010.
- (5) VILLAMIL J. E. Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio, ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, “ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, Tecnologías y prestación de servicios de salud, Medicamentos esenciales, vacunas y Tecnologías en Salud, Washington D. C. 2005.
- (6) NOROOSONA R. Statistical Analysis of Profile Monitoring. A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION. 2011.
- (7) DELGADO M. & LLORCA J. Estudios longitudinales: concepto y particularidades. Revista española de Salud Pública. 2004.
- (8) DIAZ M. & MORALES R. Estadística multivariada: Inferencia y métodos. Departamento de estadística. Facultad de ciencias. Universidad Nacional sede Bogotá. 2011.

- (10) JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY (JCGM). Vocabulario internacional de metrología (VIM), Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados. Centro Español de Metrología. 2012.
- (11) TABACHNICK B. & FIDELL L. Using Multivariate Statistics-Pearson 6th Edition, (2012).
- (12) RODRIGUEZ M. & MORA R. Estadística informática: casos y ejemplo con el SPSS. Universidad de Alicante. 2001
- (13) LÉVY J.P & VARELA J. Modelización con estructuras de covarianzas: Capítulo 3. Normalidad y otros supuestos en análisis de covarianzas. Editorial Gesbiblo. Primera edición 2006.
- (14) CONSTANTINO, P. HEIJO G., FABRETTI J., SANTO C. Evaluación del error debido a la evaporación en el método gravimétrico de calibración de micro pipetas Sica. 2009 Disponible en: <http://ojs.latu.org.uy/index.php/INNOTECH/article/viewFile/55/46>.
- (15) CENAM. Guía técnica sobre trazabilidad e incertidumbre en los servicios de calibración de recipientes volumétricos por el método gravimétrico. México, Revisión 2, Febrero 2009 Derechos reservados © Disponible en: <http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas/>.
- (16) BRAND GMBH . Guía de información de material volumétrico BRAND GMBH + CO KG. Disponible en: http://www.brand.de/fileadmin/user/pdf/Information_Vol/Brochuere_Volumenmessung_ES.pdf

ANEXOS

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA LOS LIBERTADORES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

Yo, LYNDA PATRICIA PRIETO NAVARRERA identificado con cédula de ciudadanía No. 54.XXX.XXX de Bogotá D. C. residente en la ciudad de Bogotá, acepto participar en el estudio titulado “ESTUDIO LONGITUDINAL APLICADO A LA METROLOGÍA EN PIPETAS ELECTRÓNICAS Y/O DIGITALES UTILIZADAS EN LABORATORIOS DEL INS” a cargo de los investigadores ALEJANDRO PERALTA PUENTES y JENNY MARCELA ROJAS MORALES, estudiantes de la Especialización en Estadística aplicada en la Fundación Universitaria Los Libertadores, en Bogotá.

El objetivo de dicha investigación determinar el comportamiento de los errores sistemáticos de las pipetas electrónicas y /o digitales de los laboratorios mediante a partir de la técnica análisis de perfiles.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

Alistamiento de base de datos. Emplear los datos primarios de las calibraciones realizadas durante los años 1, 2 y 3 de las pipetas.

Realizar la matriz de ordenamiento de datos en Excel.

Realizar un análisis estadístico exploratorio univariado con el fin de tener una idea preliminar de la información recolectada.

Realizar los cálculos estadísticos aplicables (ANOVA), para establecer las interacciones del modelo planteado.

Realizar las pruebas de normalidad, de bondad de ajuste del método.

Analizar e interpretar la información.

RIESGOS Y CONTRAPRESTACIONES

El estudio no presenta riesgo para el INS, ya que el estudio se realiza con datos históricos, lo que no implica manipulación directa con el equipo.

Al finalizar el ejercicio investigativo, se espera generar información que pueda ser utilizada por el Instituto Nacional de Salud con el fin de optimizar recursos económicos anuales frente a las intervenciones metrológicas que se realizan en los equipos.

Además, se presentarán los resultados y conclusiones al INS para que, en el caso en el que sea adecuado el modelo planteado, sea implementado dentro del Programa de aseguramiento Metrológico del INS.

UTILIZACION DE LOS RESULTADOS Y CONFIDENCIALIDAD

La información recolectada será utilizada con fines investigativos, reservando el secreto profesional y protegiendo la identificación de las pipetas involucradas en el estudio; el INS puede retirarse de la investigación voluntariamente en cualquier momento.

ORIGINAL FIRMADO

Firma del Participante.

Lynda Patricia Prieto navarrera

C.C.: 54.XXX.XXX BOGOTÁ D. C.

Firma del investigador

Alejandro Peralta Puentes

C. C.: 80.205.941. BOGOTÁ D. C.

Firma del investigador

Jenny Marcela Rojas Morales

C. C.: 1. 030.552.107 BOGOTÁ D. C.

DECLARACION DEL EVALUADOR

He explicado a la persona autorizada para consentir la aplicación de “ESTUDIO LONGITUDINAL APLICADO A LA METROLOGÍA EN PIPETAS ELECTRÓNICAS Y/O DIGITALES UTILIZADAS EN LABORATORIOS DEL INS”. Además le he informado sobre todas las actividades a realizar y le he explicado en lenguaje común que no existen riesgos, peligros o complicaciones asociadas que puedan presentarse en la realización de la investigación. El usuario cuya firma aparece arriba, ha consentido en la realización del estudio.

FIRMA DEL EVALUADOR: _____

2. MEDICIONES AÑO 1

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 1
			RESULTADO en μ l
1	1	GPR-009	-1,504405
	2		-5,875769
	3		-7,008714
	4		-6,517437
	5		-2,537090
	6		-2,657402
	7		-7,369652
	8		-6,092342
	9		-6,156498
	10		-7,860929
2	1	23669	2,342206
	2		-2,971802
	3		0,438242
	4		-0,465194
	5		-0,264666
	6		-4,275238
	7		-0,665723
	8		-0,565458
	9		-3,971802
	10		-2,169687
3	1	24704	-1,981497
	2		0,825869
	3		-1,680708
	4		-2,883864
	5		-2,081760
	6		-1,279655
	7		-1,881234
	8		-2,382549
	9		3,332445
	10		-0,176762
4	1	24705	2,947227
	2		1,242728
	3		0,841670
	4		0,440611
	5		0,340346
	6		-0,562035

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 1
			RESULTADO en µl
	7		-2,066005
	8		-1,263888
	9		1,944581
	10		-4,171562
6	1	23752	-0,405707
	2		3,173169
	3		2,663893
	4		3,313520
	5		-1,668962
	6		-3,764211
	7		-5,007325
	8		-0,345647
	9		0,987694
	10		-0,626350
8	1	26099	-2,703176
	2		0,906331
	3		0,244588
	4		0,946437
	5		-0,367023
	6		0,675724
	7		2,259896
	8		-0,397102
	9		1,046701
	10		1,628233
9	1	14557	2,795674
	2		2,825752
	3		2,855830
	4		2,184091
	5		2,474844
	6		1,319854
	7		9,408730
	8		2,013650
	9		2,184091
	10		2,063780
10	1	27020	2,500387
	2		2,350000
	3		2,951548
	4		3,001677
	5		2,259767

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 1
			RESULTADO en μ l
	6		1,006542
	7		2,360026
	8		2,430206
	9		2,440232
	10		1,327368
11	1	11106	-4,386331
	2		-4,386331
	3		-3,885015
	4		-4,185805
	5		-5,388964
	6		-3,183173
	7		-5,388964
	8		-3,784754
	9		-3,483963
	10		-3,885015
12	1	12296	-0,948924
	2		-1,309838
	3		0,625064
	4		1,356918
	5		1,296766
	6		0,003489
	7		1,487248
	8		0,484709
	9		0,735343
	10		0,414531

3. MEDICIONES AÑO 2

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 2
			RESULTADO en μl
1	1	GPR-009	3,076099
	2		4,078674
	3		5,783051
	4		2,675069
	5		3,477129
	6		3,978416
	7		4,880733
	8		3,777901
	9		5,983566
	10		3,878159
2	1	23669	-2,122216
	2		-1,119626
	3		2,389439
	4		1,988403
	5		-5,025974
	6		1,490886
	7		1,190108
	8		-4,123639
	9		-2,720008
	10		0,187514
3	1	24704	10,490182
	2		5,176561
	3		5,677846
	4		9,086584
	5		5,377075
	6		7,081444
	7		9,086584
	8		2,970908
	9		3,976627
	10		4,878943
4	1	24705	7,772058
	2		4,864638
	3		9,275896
	4		8,373594
	5		9,275896
	6		5,766941

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 2
			RESULTADO en μl
	7		5,766941
	8		7,070267
	9		7,97257
	10		7,471291
6	1	23752	-5,950582
	2		-4,546983
	3		-0,336183
	4		-4,045697
	5		-0,43644
	6		-1,13824
	7		0,566131
	8		0,566131
	9		1,568702
	10		-1,439012
8	1	26099	-1,433569
	2		-6,346195
	3		-3,13795
	4		-2,035115
	5		-2,135373
	6		-1,533827
	7		-0,330735
	8		-5,443876
	9		1,975192
	10		-1,132796
9	1	14557	1,470619
	2		0,869075
	3		1,570876
	4		-1,834637
	5		-2,13541
	6		-0,932318
	7		0,671805
	8		1,273351
	9		-1,433606
	10		0,371032
10	1	27020	-5,128549
	2		-4,426735
	3		-7,233991
	4		-5,332713
	5		-0,018999

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 2
			RESULTADO en μl
	6		-4,430385
	7		-7,137371
	8		-6,43556
	9		-3,12702
	10		-5,132196
11	1	11106	5,91214
	2		5,511099
	3		3,505892
	4		0,397821
	5		0,698602
	6		0,999383
	7		-0,705043
	8		-1,406866
	9		1,500685
	10		-0,404262
12	1	12296	-2,040291
	2		0,165366
	3		1,268195
	4		2,270767
	5		-1,341729
	6		-1,843013
	7		0,563151
	8		-0,138647
	9		1,365205
	10		1,565719

4. MEDICIONES AÑO 3

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 3
			RESULTADO en µl
1	1	GPR-009	1,0893
	2		1,2597
	3		1,3901
	4		0,9289
	5		1,1795
	6		0,8387
	7		0,4076
	8		0,4577
	9		0,7284
	10		1,2697
2	1	23669	1,1501
	2		1,3205
	3		1,0799
	4		1,2103
	5		0,699
	6		0,9697
	7		0,7491
	8		0,6388
	9		1,3907
	10		0,7692
3	1	24704	0,6276
	2		-0,5554
	3		-0,1243
	4		-0,6657
	5		-0,2145
	6		0,377
	7		0,9384
	8		1,1489
	9		0,9767
	10		1,0669
4	1	24705	1,6585
	2		0,3251
	3		0,8063
	4		0,8665
	5		0,7361
	6		0,6559

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 3
			RESULTADO en µl
	7		0,0143
	8		-0,2263
	9		0,7562
	10		2,3964
6	1	23752	-2,162000
	2		-2,883800
	3		-3,224700
	4		-1,600600
	5		-2,954000
	6		-1,921400
	7		-2,763500
	8		-1,851200
	9		-2,803600
	10		-3,014100
8	1	26099	-0,1549
	2		1,0883
	3		0,6471
	4		0,7574
	5		0,6772
	6		-0,0246
	7		1,0883
	8		0,8477
	9		1,1985
	10		0,4065
9	1	14557	-3,4524
	2		-2,2794
	3		-4,0339
	4		-3,1015
	5		-4,0038
	6		-2,9511
	7		-2,2594
	8		-3,0213
	9		-3,8234
	10		-3,4524
10	1	27020	1,6762
	2		2,007
	3		1,8967
	4		1,7764
	5		1,6862

PIPETA	MEDICIÓN	ID	AÑO 3
			RESULTADO en μ l
	6		1,7764
	7		1,626
	8		1,8566
	9		1,4857
	10		1,1949
11	1	11106	1,2997
	2		2,1919
	3		1,7709
	4		1,7608
	5		0,3773
	6		2,6531
	7		2,4726
	8		3,4651
	9		2,3824
	10		3,9464
12	1	12296	0,5126
	2		0,5627
	3		0,3322
	4		0,3723
	5		-0,6904
	6		-0,119
	7		0,0013
	8		-0,1491
	9		-0,5801
	10		-0,0388

5. IDENTIFICACIÓN DE PIPETAS OBJETO DE ESTUDIO

PIPETA	N° METROLÓGICO	MARCA	MODELO	GRUPO
1	GPR-009	ThermoElectron	Finnpipette	GPR
2	23669	Labsystems	Finnpipette	GPR
3	24704	Thermoscientific	Finnpipette	GPR
4	24705	Thermoscientific	Finnpipette	GPR
6	23752	Brand	Transferpette	GCA
8	26099	Socorex	ACURA 825	GCA
9	14557	Brand	Transferpette	GSA
10	27020	Isolab	GMBH	GSA
11	11106	Gilson	Pipetman	GVI
12	12296	Labsystems	Finnpipette	GVI

6. CÓDIGO DE PROGRAMACIÓN EN R.

El código se repite para los dos años posteriores, cambiando el 1 por el 2 y 3 según año.

Descriptivo:

```
errorsist1=read.table("Error prueba 11.csv",header=T,dec=";",sep=";")
attach(errorsist1)
colnames(errorsist1)
Pipeta
Error_Sistematico1
summary(Error_Sistematico1)
sd(Error_Sistematico1)
hist(Error_Sistematico1)
boxplot(Error_Sistematico1~Pipeta,ylim=c(-10,10),col=rainbow(10))
abline(h=8,col="red")
abline(h=-8,col="red")
```