

INEXACTITUD EN LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS DE GLUCOSA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS, EN LABORATORIOS CLÍNICOS DE LIMA

INACCURACIES IN BIOCHEMICAL DETERMINATIONS OF GLUCOSE, CHOLESTEROL, AND TRIGLYCERIDES WITHIN CLINICAL LABORATORIES IN LIMA

Miguel Hernán Sandoval Vegas^a; Yvan Vladimir Salazar Criado^b;
Rudi Amalia Loli Ponce^c; Óscar Gustavo Huamán Gutiérrez^c

RESUMEN

La inexactitud es el grado en el que un valor se aleja del valor verdadero. La investigación tuvo como objetivo determinar la inexactitud en las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triglicéridos, en laboratorios clínicos de Lima Metropolitana. Para esto se invitó a participar a los laboratorios clínicos de manera anónima y con consentimiento informado. Se remitió un suero control comercial univalue de glucosa, colesterol y triglicéridos por el método enzimático colorimétrico, preparado por nosotros y conservado en cadena de frío. Se utilizó el resultado enviado por los laboratorios participantes y se compararon con los del suero control. Se midió la inexactitud por la fórmula del riesgo relativo y la validación de la variabilidad biológica. Los resultados muestran inexactitud promedio de 12,2 %, 13,3 % y 17,4 % para glucosa, colesterol y triglicéridos respectivamente; y mediante el índice de calidad por variabilidad biológica, el 63,6 %, 42 % y 17 % de laboratorios se encontraron fuera de control, respectivamente. Concluimos que la inexactitud metrológica de una muestra de laboratorios de análisis clínicos de Lima es mayor en la determinación de glucosa y colesterol que para triglicéridos, con mayor tendencia a inexactitud en defecto, y en todos los casos se relaciona con sistemas de mediciones manuales y semiautomáticas, más que en las automatizadas.

Palabras clave: exactitud, control de calidad, error laboratorio, inexactitud laboratorio, laboratorio clínico.

a Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Norbert Wiener. Docente de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

b Medical Bussines SAC.

c Docente de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

ABSTRACT

An inaccuracy is referred to as the degree to which a value moves away from its original value. This research aimed to determine inaccuracies in the biochemical determinations of glucose, cholesterol and triglycerides within clinical laboratories in Lima. As part of the process, clinical laboratories were invited to participate anonymously and were provided with information for their approval. A one-value commercial control serum for glucose, cholesterol and triglycerides, developed by our team, was delivered through the enzymatic colorimetric method, and was preserved in cold chain. The results obtained from the participating laboratories were taken and compared to the control serum. The inaccuracy of the relative formula was measured and validated for its biological variability. Results show an average inaccuracy of 12,2 %, 13,3 %, and 17,4 % for glucose, cholesterol, and triglycerides respectively. By using the quality index for biological variability, 63,3 %, 42 %, and 17 % of laboratories were found out of control. We can conclude that the metrological inaccuracy of a sample of clinical laboratories in Lima is higher in its determination of glucose and cholesterol than in triglycerides, thereby displaying a greater tendency to present inaccuracies, and in all cases, relates to inaccurate systems for manual and semiautomatic measurements rather than to automatically recorded measurements.

Keywords: accuracy, quality control, laboratory errors, inaccuracies, laboratory, clinical laboratory.

I. INTRODUCCIÓN

El interés de los laboratorios de análisis clínicos por autorizarse, certificarse o acreditarse es cada vez mayor, así como lo es la preocupación de los profesionales por mejorar sus resultados analíticos; esto ha dado lugar al funcionamiento de sistemas de calidad para la evaluación de laboratorios. Al observar y evaluar el desempeño, hay que establecer especificaciones para el error sistemático de cada analito; y considerar la comparación entre resultados y especificaciones propuestas; de este modo podemos realizar la evaluación de calidad de cada analito con que se participa en el control externo¹. En el presente existen formas internacionales de control externo de la calidad que utilizan programas de control que evalúan los resultados de los laboratorios, calculando su índice de varianza porcentual, estableciendo de este modo una clasificación ordenada en la que todos los centros participantes pretenden situarse en las primeras posiciones; no obstante,

en ocasiones, importa más el lugar que se ocupa, que los resultados obtenidos para cada uno de los analitos^{2,3}. Estos procesos se deben realizar por medio del control de calidad tanto intralaboratorial como interlaboratorial, para establecer la semejanza, confiabilidad y exactitud de los resultados del laboratorio clínico^{4,5}.

En nuestro medio la preocupación por la calidad de los resultados de los laboratorios ha concretado en una norma, la NT-072 del Ministerio de Salud, aprobada por resolución ministerial N.º 627 – 2008/ MINSA; en ella se señala como objetivo principal establecer los criterios para la organización y funcionamiento de la Unidad Productora de Servicios (UPS) de patología clínica, de los servicios de salud públicos y privados; señala también la necesidad de contar con procesos de control de calidad interno y externo, indicando que el control de calidad externo debe ser realizado por una organización ajena⁶.

Está internacionalmente aceptado que un laboratorio de análisis debe tener como uno de sus principales objetivos el análisis de las muestras con resultados de alta calidad; esto es, que tengan alta exactitud, que sean confiables, precisos, que correspondan al paciente, y que estén a tiempo para cumplir con el propósito de apoyar al diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Este objetivo se alcanza de manera eficiente mediante un sistema de calidad planificado y documentado. Así, por ejemplo, la Química Analítica es una ciencia metrológica cuya misión fundamental es la generación de información cualitativa, cuantitativa y estructural sobre cualquier tipo de materia, sistema o proceso⁷.

Según el organismo internacional ISO (International Standards Organization), la calidad se define a partir de la totalidad de los rasgos y características de un producto, proceso o servicios que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas. La calidad tiene una consideración creciente en ámbitos sociales, científicos y tecnológicos⁸.

Los resultados que proporciona el laboratorio clínico deben ser exactos o veraces y precisos, para que permitan una interpretación clínica correcta y para que sean comparables con resultados anteriores o posteriores y entre distintos laboratorios. Según las normas para la gestión de la calidad ISO 15189 e ISO 9001, los laboratorios clínicos deben comprobar la veracidad o exactitud de sus resultados y asegurar que sean trazables a referencias establecidas. Además, los fabricantes de productos para el diagnóstico *in vitro* deben garantizar la trazabilidad de los valores asignados a los calibradores⁹.

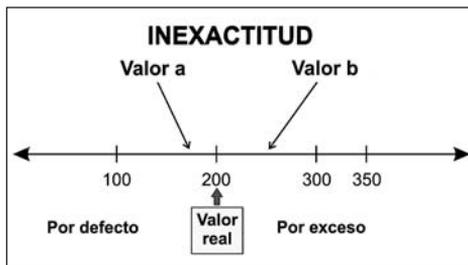
Para definir la calidad de un resultado de análisis clínico se suele usar diferentes parámetros, como tiempo de resultados, concordancias, errores, datos incompletos, entre otros, que involucran los tres momentos de un análisis: pre análisis, momento analítico y posanálisis. Entre estos diversos parámetros se encuentran la medición o valoración de la exactitud o veracidad y, correspondientemente, la estimación de la inexactitud de las mediciones que desarrollamos en la muestra con el uso de los equipos, reactivos, instrumentos, procedimientos y personal involucrado en dicha actividad metrológica¹⁰. Inexactitud es el término que debe usarse según la recomendación de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)¹¹.

La exactitud o veracidad es la aproximación al verdadero valor; y es diferente de la precisión, que es el resultado de la aproximación de valores repetidos de un mismo mesurando; así, es posible que un laboratorio posea buena precisión sin exactitud¹⁰. Si bien se requiere las dos condiciones, exactitud y precisión, la exactitud es una de las de mayor importancia, pues refiere la veracidad o fidelidad del resultado emitido por el laboratorio respecto a la cantidad o concentración del mesurando analizado; y la inexactitud esto puede ser por exceso, cuando el valor referido por el laboratorio es mayor al verdadero, y por defecto, cuando el valor reportado por el laboratorio resulta menor que el valor verdadero^{12,13}.

Tomemos como ejemplo el valor de glucosa posprandial en sangre; así, se dice que cuando el nivel sérico es mayor a 127 mg/dL a las dos horas el paciente muestra intolerancia, de manera tal que si un laboratorio tienen una inexactitud de -10 %, el

valor real de un paciente de 130 mg/dL sería informado por dicho laboratorio como 117mg/dL, haciendo un falso diagnóstico, resultado que corresponde a una funciounabilidad insulínica adecuada, cuando en realidad no lo es, trayendo como consecuencia complicaciones posteriores en el paciente, y que cuando sean detectadas podría ser ya a destiempo. Por ello la exactitud es importante en el laboratorio clínico; y como es de comprender, es el resultado de todas las actividades adecuadamente llevadas a cabo en el laboratorio. La imprecisión es la valoración del error en el resultado emitido por el laboratorio, como se muestra en la Figura 1.

FIGURA 1
Inexactitud por defecto y exceso respectivamente de los “a” y “b” respecto al valor real o valor verdadero



El objetivo de esta investigación dentro del proyecto de calidad metrológica fue determinar la inexactitud en las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triglicéridos, en laboratorios clínicos de Lima Metropolitana.

II. MATERIAL Y MÉTODO

Se invitó a participar a los laboratorios clínicos de Lima en forma escrita y vía internet, por medio de la comunicación electrónica del Colegio Tecnólogo Médico del Perú (CTMP), de manera anónima y con consentimiento informado.

Material biológico: se usó suero control comercial con los siguientes valores:

Glucosa: 110 mg/dL, por el método glucosa oxidasa.

Colesterol: 163 mg/dL, por el método colesterol oxidasa.

Triglicéridos: 93,8 mg/dL, por método enzimático colorimétrico.

Preparación y envío del suero: el suero control comercial fue reconstituido con agua destilada, según las especificaciones del fabricante, usando una pipeta volumétrica terminal clase A; se dispensó en crioviales y fue refrigerado de 6 a 8 °C. Para su transporte se usó *cooler* con temperatura interna estable de 6 a 8 °C, manteniendo la cadena de frío para la distribución y entrega a los laboratorios clínicos participantes.

Trazabilidad: Suero control BioRad RANDOX univalor HUMAN PRECISION CONTROL (HUM PREC CONTROL 2) Lot No. 495UN/1 Cat. No. UN1557, suero control comercial univalor.

Evaluación de la inexactitud: para evaluar la inexactitud se utilizó el resultado enviado por los laboratorios participantes y se compararon los valores del suero control anteriormente referidos mediante las formulas del error absoluto y error relativo mostradas en la Figura 2.

FIGURA 2
Fórmulas del error absoluto y el relativo

$$E = VE - VT$$

$$E\% = \frac{VE - VT}{VT} * 100$$

III. RESULTADOS

1. En total participaron 58 laboratorios, de los cuales 34 lo hicieron una sola vez, 18 dos veces y 6 tres veces, que sumaron un total de 88 mediciones controladas; se desarrollaron 264 pruebas bioquímicas entre los mesurados de glucosa, colesterol y triglicéridos.
2. Las pruebas realizadas por los laboratorios fueron líquidas; para la glucosa, por medio del método glucosa oxidasa; para colesterol, colesterol oxidasa; para triglicéridos, método enzimático colorimétrico. 74 de las 88 determinaciones fueron determinadas por métodos manuales; solo fueron 14 automatizadas.
3. El promedio de la inexactitud metro-lógica en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos fue 12,2 %, 13,3 % y 17,4 % respectivamente. Se observó mayor inexactitud en la deter-minación de colesterol y triglicéridos (Tabla 1); sin embargo, en la distribu-ción de los laboratorios se aprecia que en los tres analitos estudiados en 50 % a más de los laboratorios su imprecisión es mayor al 10 % (Tabla 2), mostrando una tendencia mayoritaria por defecto en glucosa, más que para colesterol y triglicéridos (Tabla 3).
4. La observación de la distribución de laboratorios de acuerdo al porcentaje de inexactitud sistemática según el método manual o automatizado, para los tres analitos, glucosa, colesterol y triglicéridos, evidencia mayor error

TABLA 1
Inexactitud relativa promedio y rango en la valoración de la exactitud metro-lógica en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos

| Error | Glucosa | Colesterol | Triglicéridos |
|---------------------|---------|------------|---------------|
| Promedio | 12,2 % | 13,3 % | 17,4 % |
| Valor máximo | 45,5 % | 90,2 % | 75,9 % |
| Valor mínimo | 0,0 % | 0,37 % | 0,11 % |

TABLA 2
Inexactitud metro-lógica por medio del error porcentual para glucosa, colesterol y triglicéridos

| Inexactitud | Glucosa | Colesterol | Triglicéridos |
|---------------------------|----------|------------|---------------|
| Porcentual | (n=88) % | (n=88) % | (n=88) % |
| Cero % | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Menor de 1 % | 4,5 | 3,4 | 2,3 |
| Menor de 3 a 1 % | 11,4 | 15,9 | 9,1 |
| Menor de 5 a 3 % | 12,5 | 11,4 | 13,6 |
| Menor de 10 a 5 % | 19,3 | 21,6 | 21,6 |
| Menor de 15 a 10 % | 14,8 | 19,3 | 13,6 |
| Mayor igual a 15 % | 36,4 | 28,4 | 39,8 |
| Total | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

TABLA 3
Inexactitud metrológica por defecto o exceso para glucosa, colesterol y triglicéridos

| Inexactitud | Glucosa | Colesterol | Triglicéridos |
|-------------|----------|------------|---------------|
| Resultado | (n=88) % | (n=88) % | (n=88) % |
| Defecto | 86,4 | 59,1 | 51,1 |
| Exceso | 12,5 | 40,9 | 48,9 |
| Cero | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Total | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

GRÁFICO 1

Distribución de los resultados de análisis de glucosa de los laboratorios participantes (La línea corresponde al valor verdadero; los puntos blancos son los resultados de los métodos manuales; y los puntos grises, de los métodos automatizados)

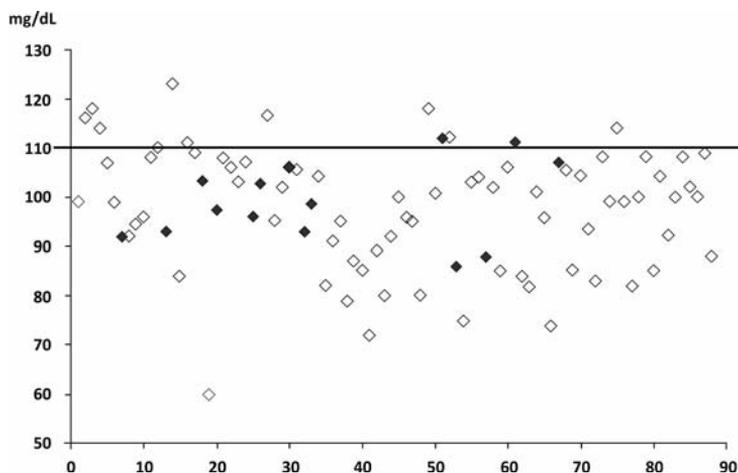


GRÁFICO 2

Distribución de los resultados de análisis de colesterol de los laboratorios participantes (La línea corresponde al valor verdadero; los puntos blancos son los resultados de los métodos manuales; y los puntos grises, de los métodos automatizados)

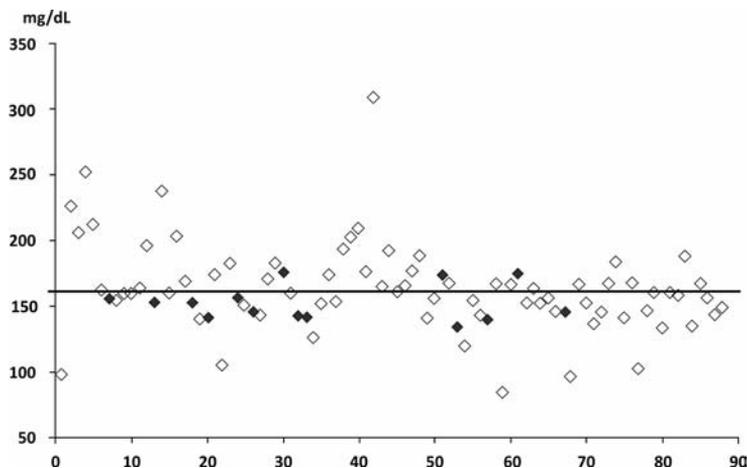
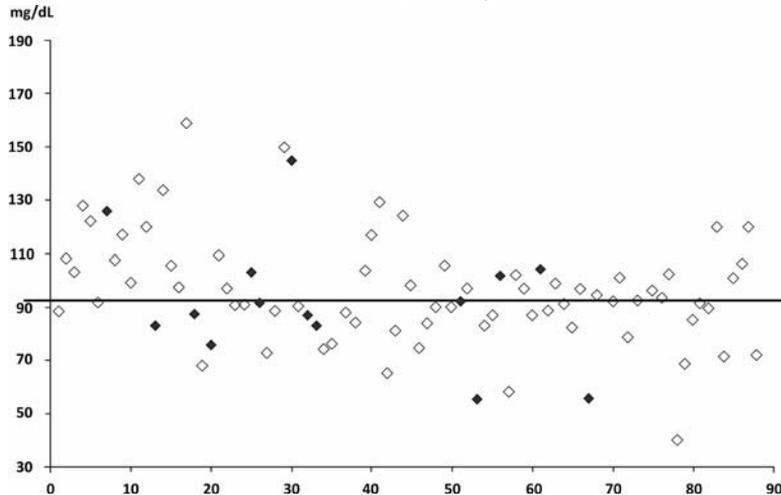


GRÁFICO 3
Distribución de los resultados de análisis de triglicéridos de los laboratorios participantes (La línea corresponde al valor verdadero; los puntos blancos son los resultados de los métodos manuales; y los puntos grises, de los métodos automatizados)



en las mediciones manuales que en las automatizadas. Esto se encuentra en los gráficos, en los que se muestra los puntos grises, que indican los resultados obtenidos por los laboratorios automatizados, y los de color blanco, los resultados de métodos manuales.

IV. DISCUSIÓN

Está claramente establecido que un laboratorio de análisis debe tener como meta generar resultados con buen nivel de exactitud; este objetivo se alcanza de manera eficiente mediante un sistema de calidad planificado y documentado. Así por ejemplo, la Química Analítica es una ciencia metrológica cuya misión fundamental es la generación de información cualitativa, cuantitativa y estructural, sobre cualquier tipo de materia, sistema o proceso¹³.

En relación con el laboratorio analítico existen conceptos de calidad que están relacionados entre sí. La calidad externa,

que depende de la calidad interna y cuyo nivel de exigencia dependerá de lo que se imponga para la externa, es aquella referida a los productos o sistemas que son los objetivos del ente público o privado del cual depende el laboratorio¹⁴. La calidad interna del laboratorio analítico se refiere a dos conceptos: la calidad de trabajo que se realiza, y la calidad de los resultados que se generan; pero las características biológicas de la muestra y sus variaciones es lo más utilizado para definir la calidad de los laboratorios analíticos¹⁵.

Un sistema analítico es definido como una cadena de información que va desde el conocimiento del material que se analiza hasta la interpretación de los resultados obtenidos. En cualquier momento del análisis puede cometerse errores significativos. Para prevenir dichos errores es importante identificar los puntos críticos y controlarlos paso a paso a lo largo de todas las etapas del proceso analítico^{7,11,16}. Este sistema o proceso analítico puede dividirse en tres etapas: a. operaciones previas (muestreo, acondicionamiento, disolución, separaciones, reacciones analíticas); b. medición

y traducción de la señal analítica, es decir, el uso de un instrumento que genera la información; c. toma y tratamiento de datos. La calidad de los resultados, que es el aspecto más importante, depende de la calidad de las diferentes etapas del proceso analítico; todas ellas son igualmente importantes en la calidad final de los resultados. Un error frecuente es creer que una excelente instrumentación no garantiza una buena calidad de los resultados¹⁷.

Los programas de control de calidad externo actúan distribuyendo a los laboratorios que quieren suscribirse, especímenes de resultados desconocidos. Una vez analizados y enviados los resultados de cada laboratorio, estos los recogen y procesan para establecer la desviación de cada centro. Luego devuelven los resultados, de modo que cada participante puede valorar su error sistemático y la imprecisión del conjunto de laboratorios participantes en el programa y además establecer la posibilidad de transferir resultados entre laboratorios¹⁸. En la evaluación del control externo hay que establecer especificaciones para el error sistemático de cada analito; por comparación entre los resultados obtenidos y las especificaciones propuestas, podemos realizar la evaluación de calidad de cada analito con que se participa en el control externo^{16,19}.

En nuestro estudio enviamos a los laboratorios participantes un suero comercial de matriz humana univalor y comparamos los resultados de los laboratorios con el valor referido por el fabricante, tomando al valor del suero control univalor como valor real o teórico, y así medir la inexactitud, es decir, el error sistemático del laboratorio. Como se ha mostrado en los resultados, el promedio del error me-

trológico en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos, fue de 12,2 %, 13,3 % y 17,4 % respectivamente, observándose mayor error sistemático en los valores de colesterol y triglicéridos (Tabla 1). Sin embargo, en la distribución de los laboratorios se aprecia que en los tres analitos hay 50 % a más de los laboratorios cuyo error es mayor al 10 %; para la glucosa, el 51,2 %; para colesterol, 47,7 %; y 53,4 % para triglicéridos (Tabla 2), mostrando una tendencia mayoritaria por defecto (cifras negativas) en glucosa, más que para colesterol y triglicéridos (Tabla 3).

Podemos observar en los Gráficos 1, 2 y 3 el resultado que emitieron los laboratorios de análisis clínicos participantes. Para el caso de la glucosa, se observa claramente que la mayoría de los resultados emitidos presentaron inexactitud por defecto (Gráfico 1); para el caso de colesterol, la dispersión de los datos es menor; para el caso de triglicéridos, la distribución es más centrada, es decir que prácticamente la mitad de datos están sobre el valor teórico, y la otra mitad, por debajo (Gráfico 3). En todos los casos apreciamos que los resultados de los laboratorios con procesos automatizados estuvieron más cercanos al valor verdadero, es decir con mayor exactitud o menor error sistemático.

Tras el análisis de nuestros resultados, tomando en consideración la observación de la distribución de laboratorios, de acuerdo al porcentaje de error sistemático según el método manual o automatizado, para los tres analitos hubo mayor error en las mediciones manuales que en las automatizadas; pero no estamos, por el diseño de este estudio, en condiciones de señalar si se debe a la medición volumétrica

o espectrofotométrica, reactivos u otros factores. Variación de la señal en los equipos, falta de control de ruido, voltaje, humedad, falta de mantenimiento preventivo, control de calidad, conocimiento y sensibilización del control interno y externo, hacen que los equipos oscilen e inclusive fallen, y que el personal del laboratorio que demanda su uso no perciba dichos cambios.

Es necesario que el laboratorio clínico deba satisfacer las demandas, que incluyen la monitorización, el cribado, el diagnóstico y la identificación del caso individual. Para monitorizar el estado de un paciente, la variación analítica ha de mantenerse por debajo de la mitad de la variación biológica intraindividual^{19,20}.

Con los resultados que hemos observado podemos comentar que aún hay labor por hacer, para ofrecer resultados con un error tolerable. El control de calidad no es punitivo; nos permite diagnosticar para establecer planes de mejora.

V. CONCLUSIÓN

La inexactitud metrológica de una muestra de laboratorios de análisis clínicos de Lima es alta; es mayor en la determinación de glucosa y colesterol que para triglicéridos, y con mayor tendencia a inexactitud por defecto. La metodología manual tuvo mayor inexactitud que la automatizada.

Agradecimientos

Al Colegio Tecnólogo Médico del Perú, en la persona del Lic. TM. Carlos Penalillo Pimentel; a importadora FABHET SRL, en la persona del Lic. TM. Arturo Chávez Pita. El resultado, como parte del proyecto Calidad Metrológica fue financiado por el vicerrectorado de investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sáez Ramírez, S.; Pastor Boix, L.; Alvaríño Martín, A. Control externo de calidad: comparación de dos métodos de evaluación. Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos. VIII Reunión Vigo, 10-12 de marzo de 2004 Comunicación-36.
2. Armendáriz Y, Ruigómez P, Dot D, Ricós C, Galimany R. Influencia de los programas de evaluación externa de la calidad en la estandarización de las determinaciones enzimáticas. *Quim Clin* 2002; 21 (6): 454-459.
3. García-Lario JV, Álvarez V, Cava F, Hernández A, Jiménez CV et al. Aplicabilidad de los datos de variabilidad biológica. I. Especificaciones de la Calidad analítica. *Quim Clin* 2001; 20(6): 450-56.
4. Ramón F, Alsina MJ, Álvarez V, Cortés M. XXII Programa de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (2001). *Quim Clin* 2002; 21(3): 93-151.

5. Ricós C. Objetivos de la Calidad analítica del laboratorio clínico. Barcelona. Roche Diagnostics informa; Junio 2001. especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Quim Clin* 2000; 19: 219-236.
6. Norma técnica de salud N° 072, de la unidad productora de servicios de patología clínica. NTS N° 072 – MINSA/DGSP – V.01. Resolución Ministerial N° 627-2008/MINSA.
7. Nury Gras. Control y Garantía de Calidad en Laboratorios Analíticos. <<http://web.usach.cl/ima/ngras.htm>>.
8. René Dybkaer. La acreditación de los laboratorios clínicos mediante la norma ISO 15189: 2003. Department of Standardization in Laboratory Medicine.
9. H:S Frederiksberg Hospital Copenhagen University Hospital. Frederiksberg, Dinamarca.
10. Murali Darán. Control de calidad en los laboratorios Clínicos. Editorial Reverté S.A. Barcelona, 2002.
11. Vocabulaire international de métrologie — Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM). IFCC. <http://www.ifcc.org/pdf/JCGM_200_2008.pdf>.
12. IFCC Statement on the use of ISO 15189 in the accreditation of medical laboratories. <http://www.ifcc.org/pdf/iso15189_c-clm.pdf>.
13. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. JCGM 100:2008. <http://www.ifcc.org/pdf/GUM_JCGM_100_2008_E.pdf>.
14. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Quim Clin* 2000; 19: 219-236.
15. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 27: 409-437
16. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Estrategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Consensus agreement. Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 585.
17. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979; 374: 72-82.
18. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O *et al.* Analytical goals for acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 757-64.
19. Ricós C, Baadennhuijsen H, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, Stöckl D, Theinpont L, Fraser CG. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 159-65.
20. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Aplicabilidad de los datos de variación biológica. I. Especificaciones de la calidad analítica. *Quim Clin* 2001; 20: 450-456.