

¿Está asegurada la calidad analítica en nuestros laboratorios?

JV García Lario^{a,i}, C Ricós Aguilá^{b,i}, C Perich Alsina^{c,i}, V Álvarez Funes^{d,i}, M Simón Palmada^{e,i}, J Minchinela Girona^{f,i}, CV Jiménez Gutiérrez^{f,i}, F Cava Valenciano^{g,i}, A Hernández Gómez^{h,i}

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo plantear una pregunta que hoy día rara vez se cuestiona el analista clínico y que, contrariamente a lo que pudiera parecer, todavía no está resuelta. Para saber si la calidad de la fase analítica está asegurada en nuestros laboratorios, no basta con realizar un programa de control interno y externo de la calidad, ya que son muchos los elementos que conforman la calidad analítica, y que hay que tomar en consideración. Entre ellos es de gran interés la evaluación de la prestación analítica, lo que supone dar respuesta a las siguientes cuestiones: ¿Conocemos los indicadores analíticos (imprecisión, error sistemático y error total) para todas las magnitudes biológicas determinadas en el laboratorio?, y ¿Las prestaciones analíticas cumplen con las especificaciones de la calidad analítica basadas en variabilidad biológica?

Para ello se han calculado los valores de los indicadores analíticos de 62 magnitudes bioquímicas, con datos de variabilidad biológica conocida, incluidas en el programa de evaluación externa de la calidad de la SEQC del año 2000. Los resultados obtenidos, por los seis laboratorios participantes en el estudio, se han comparado con las especificaciones de calidad analítica basadas en variabilidad biológica.

Los resultados para Imprecisión son que el 70% de las magnitudes evaluadas, entre los 6 laboratorios, cumplieron con las especificaciones de la calidad. Siendo el grupo de las magnitudes en orina, lógicamente, el de mayor grado de cumplimiento. En cuanto al Error sistemático destaca en primer lugar que tres de los seis laboratorios no lo evalúan para ninguna de las magnitudes que realizan, alcanzando esta situación al 58% del global de magnitudes. De los analitos evaluados el 59% cumplió con las especificaciones fijadas, lo que supone que únicamente el 30% del total de las magnitudes revisadas cumplen los objetivos analíticos.

Todos los laboratorios evalúan el Error total y presentan un grado de cumplimiento de las especificaciones superior al 90%, llegando al 100% para el 76% de las magnitudes analizadas.

Como conclusiones pensamos que la calidad analítica de nuestros procedimientos sigue sin estar debidamente asegurada.

Palabras clave: *Garantía de la calidad, calidad analítica, indicadores de la calidad, gestión de la calidad.*

*Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el XX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrado en Cáceres el 3, 4 y 5 de octubre de 2001

^aServicio de Análisis Clínicos. Hospital de Motril. Granada. ^bLaboratoris Clínic Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^cLaboratori Clínic Bon Pastor. Barcelona ^dLaboratori Clínic de Cornellá de Llobregat. Barcelona ^eConsorci de Laboratori Intercomarcal Vilafranca. Barcelona ^fLaboratori del Barcelonés Nord. Barcelona ^gÁrea de Laboratorio. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid ^hLaboratori Clínic de L'Hospitalet. Barcelona ⁱComisión de Calidad Analítica de la SEQC

Summary

The aim of this work is to investigate a question that is rarely posed by the clinical analyst, and which, contrary to extensive opinion, is still not solved. To determine whether analytic phase quality is assured in our laboratories, it is not enough to carry out external and internal quality control programs; analytic quality is governed by many factors and these should be taken into consideration. Of particular interest is evaluation of analytic performance, which requires a response to these two questions: Do we know the analytic indicators (imprecision, systematic error and total error) for all the biologic constituents determined in our laboratories? and Does the analytic performance fulfill quality specifications based on biological variation?

To know the answers, we calculated the values of analytic indicators for 62 biochemical constituents having known biological variability included in the SEQC external quality assessment program for the year 2000. The results obtained by six laboratories participating in the study were compared with analytic quality specifications based on biological variation.

The results for imprecision showed that 70% of constituents evaluated among the 6 laboratories fulfilled the quality specifications, with urine constituents evidencing the highest degree of compliance. Regarding systematic error, it was found that 3 of the 6 laboratories studied did not evaluate this factor for any of the constituents analyzed, giving an overall figure of 58% of constituents in this situation. Among the analytes that were assessed for systematic error, 59% fulfilled the specifications established, which means that only 30% of the total number reviewed complied with analytic goals.

All 6 laboratories evaluated total error, presenting a rate of compliance with quality specifications of 90%, and does reaching 100% for 76% of the constituents analyzed.

We conclude that the analytic quality of our procedures is still not guaranteed.

Key words: *Quality assurance, analytical quality, quality indicator, quality management.*

Introducción

La información que proporciona el laboratorio clínico es fundamental para la toma de decisiones clínicas, por tanto es necesario que éste asegure que sus determinaciones reúnen la calidad necesaria para satisfacer su utilidad clínica. Aunque son múltiples los factores que determinan dicha calidad, este trabajo se centra en la calidad analítica. La calidad analítica de los resultados se puede estimar a través de indicadores como el error aleatorio (imprecisión), el error sistemático y el error total. Es conveniente definir límites de tolerancia para estos componentes de error o variación analítica, mediante especificaciones numéricas que aseguren la fiabilidad de la información sobre el estado de salud de los pacientes.

Las especificaciones analíticas a cumplir para satisfacer las necesidades clínicas se establecieron por consenso en la conferencia internacional de Estocolmo (1). Se aprobó un modelo jerárquico con varios criterios, dos de los cuales tienen un alto impacto sobre el cuidado de la salud del paciente. El primer criterio considera el efecto de la prestación analítica sobre cada situación clínica concreta, pero actualmente está desarrollado para pocas situaciones (2-6) y resulta, todavía, de escasa aplicación práctica.

El segundo criterio se basa en el efecto de la prestación analítica sobre dos de las intenciones clínicas o propósitos generales para la solicitud de analíticas: la monitorización de pacientes individuales y el diagnóstico o cribado de enfermedades con respecto a los valores de referencia poblacionales. En ambos casos se acordó que las especificaciones de la calidad analítica deberían derivarse de los componentes de la variabilidad biológica intra (CV_i) e interindividual (CV_g). En el caso del seguimiento de un paciente, un resultado se compara con los resultados anteriores de ese mismo paciente y se establece si hay o no un cambio clínico en función de la diferencia entre dos resultados consecutivos. El principal componente de error a minimizar es el error aleatorio, que produce imprecisión analítica. La especificación de la calidad para la imprecisión fue establecida por Harris (7) quien consideró que si la variación analítica es inferior a la mitad de la variación biológica intraindividual, la cantidad de variación aleatoria añadida se admite como razonable (casi un 12%). Para el diagnóstico y cribado de enfermedades utilizando valores de referencia poblacionales o discriminantes, el mantenimiento del error sistemático por debajo de la cuarta parte de variación biológica intra más interindividual permite la correcta clasificación de los pacientes, con baja probabilidad de error (8,9).

Por otro lado los resultados de los pacientes se ven afectados por el error total ya que, mayoritariamente, se obtienen de una única medición y por tanto no se puede descomponer el error analítico en imprecisión y error sistemático. Si se participa en programas de evaluación externa de la calidad, con una determinación única del material control, se puede calcular el error total. El límite de tolerancia para el error total también se puede derivar de la variación biológica (10,11) asumiendo la combinación lineal de los dos componentes del error analítico.

Actualmente la mayoría de laboratorios clínicos tienen implantado un protocolo de control interno y externo de la calidad. Sin embargo, no parece estar muy extendida la evaluación de la prestación analítica y, por tanto, este trabajo tiene como objetivo responder a dos preguntas:

– ¿Porqué los laboratorios clínicos deben calcular los indicadores analíticos de imprecisión, error sistemático y error total

para todas las magnitudes biológicas determinadas, y emplearlos para tomar decisiones de mejora?.

– Las prestaciones analíticas ¿cumplen las especificaciones de la calidad basadas en la variabilidad biológica?

Material y métodos

En este estudio participan 6 laboratorios (5 de Cataluña y 1 de Andalucía) de los cuales 2 son hospitalarios y 4 de Atención Primaria. Todos ellos participaron en Programas de Evaluación Externa de la Calidad durante el año 2000.

Se estudian 62 magnitudes bioquímicas, determinadas mayoritariamente en los 6 laboratorios y de las cuales se conocen las especificaciones de la calidad basadas en la variabilidad biológica.

Para cada magnitud biológica se obtienen los siguientes indicadores:

1) *Imprecisión*: se calcula el coeficiente de variación analítico mensual obtenido al determinar el material control de nivel más cercano al de decisión clínica, y se expresa ponderando los últimos 12 meses.

2) *Error sistemático*: se calcula la diferencia entre la media mensual y el valor diana del mismo material control y se expresa ponderando, en valor absoluto, los últimos 12 meses.

3) *Error total*: se calcula la diferencia entre el resultado del laboratorio individual y la media obtenida por los laboratorios usuarios del mismo método en los programas de evaluación externa de la calidad, ponderando los últimos 12 meses (en valor absoluto).

Resultados

Estimación de los indicadores de la calidad

El porcentaje de laboratorios que estiman cada uno de los indicadores de calidad para los diferentes Programas de Evaluación Externa de la SEQC se muestra en la figura 1.

Se estima la *imprecisión* para la mayoría de las magnitudes incluidas en los programas externos de la SEQC de bioquímica suero, bioquímica orina, hormonas y proteínas. Sólo 3 de los 6 laboratorios participan en los programas de urgencias y gases

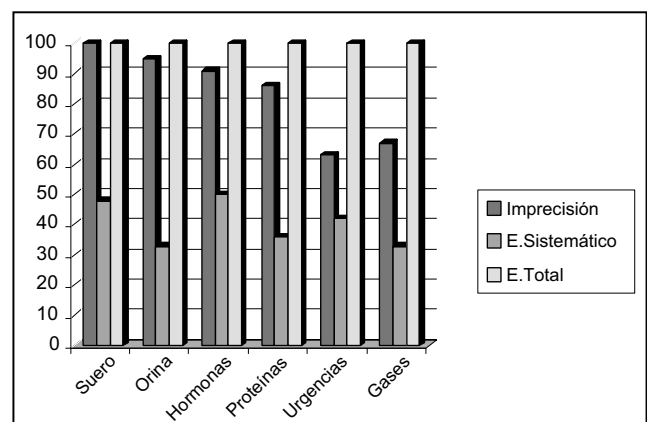


Figura 1. Grado de estimación de los indicadores de calidad de los 6 laboratorios en los diferentes Programas del Control de la Calidad analítica

- Suero: programa de Bioquímica Suero
- Orina: programa de Bioquímica Orina
- Hormonas: programa Hormonas/Inmunoanálisis
- Proteínas: programa Proteínas
- Urgencias: programa Bioquímica Urgencias
- Gases: programa Gases en sangre

en sangre, y estiman su imprecisión en un 65% de las magnitudes analizadas.

Tres de los laboratorios participantes no evalúan el *error sistemático* en ninguna de las magnitudes que realizan. La estimación de error sistemático en los restantes tres laboratorios varía entre el 33 y el 60 % de las magnitudes analizadas.

Los 6 laboratorios participantes estiman el *error total* en todas las magnitudes analizadas.

Cumplimiento de las especificaciones

Para facilitar la expresión de estos resultados, se agrupan las magnitudes biológicas estudiadas según el Programa de Evaluación Externa de la SEQC en el que están englobadas (figura 2).

Bioquímica Suero. Tal como se muestra en la tabla 1, la mayoría de laboratorios cumple las especificaciones para imprecisión y error total de las determinaciones incluidas en este programa. Los peores resultados se obtienen en las magnitudes

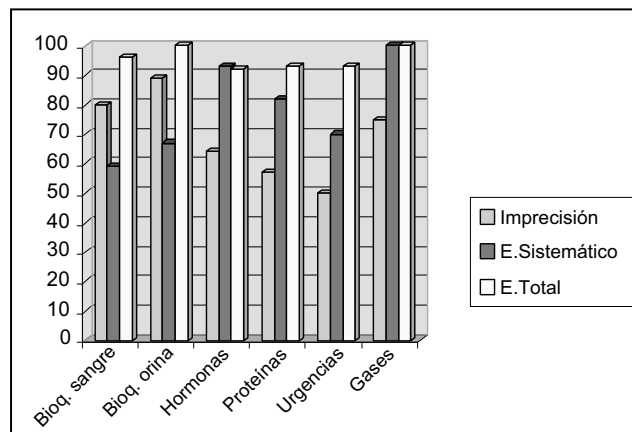


Figura 2. Grado de cumplimiento de las especificaciones de la calidad para los tres indicadores en los diferentes Programas del Control de la Calidad analítica
 - Suero: programa de Bioquímica Suero
 - Orina: programa de Bioquímica Orina
 - Hormonas: programa Hormonas/Inmunoanálisis
 - Proteínas: programa Proteínas
 - Urgencias: programa Bioquímica Urgencias
 - Gases: programa Gases en sangre

Tabla I. Grado de cumplimiento de las especificaciones de calidad en las magnitudes del Programa de Bioquímica Suero

Magnitud Biológica	Imprecisión			Error Sistemático			Error Total	
	SI	NO	NE	SI	NO	NE	SI	NO
Srm- Albúmina	4	2	-	0	3	3	5	1
Srm- ALT	6	0	-	1	2	3	6	0
Srm- Amilasa	6	0	-	1	1	4	5	1
Srm- AST	6	0	-	2	1	3	6	0
Srm- Bilirrubina	6	0	-	2	1	3	6	0
Srm- Calcio	2	4	-	0	3	3	6	0
Srm- Colesterol	4	2	-	2	1	3	6	0
Srm- Colesterol HDL	5	1	-	1	2	3	6	0
Srm- Creatina cinasa	6	0	-	2	1	3	6	0
Srm- Creatinina	4	2	-	1	2	3	5	1
Srm- Fosfatasa alcalina	5	1	-	2	1	3	6	0
Srm- Fosfato	5	1	-	2	1	3	6	0
Srm- GGT	5	1	-	3	0	3	6	0
Srm- Glucosa	4	2	-	2	1	3	6	0
Srm- Hierro	6	0	-	2	1	3	6	0
Srm- Ion Potasio	4	2	-	2	0	4	6	0
Srm- Ion Sodio	1	5	-	1	2	3	5	1
Srm- LDH	6	0	-	3	0	3	6	0
Srm- Proteína	4	2	-	1	2	3	5	1
Srm- Triglicérido	6	0	-	2	1	3	6	0
Srm- Urato	5	1	-	3	0	3	6	0
Srm- Urea	6	0	-	3	0	3	6	0

SI: N° de laboratorios que cumplen las especificaciones de la calidad

NO: N° de laboratorios que no cumplen las especificaciones de la calidad

NE: N° de laboratorios que no han evaluado esta especificación de calidad

con variabilidad biológica intraindividual muy pequeña (albúmina, calcio, ión sodio). Sin embargo, merece la pena destacar que un laboratorio consigue alcanzar la imprecisión especificada para todas las magnitudes.

Bioquímica Orina. La mayoría de los laboratorios cumplen las especificaciones para imprecisión y todos cumplen las de error total (tabla 2). Los dos laboratorios que evalúan el error sistemático no cumplen las especificaciones para creatinina, fosfato e ion potasio.

Hormonas/Inmunoanálisis. La mayoría de laboratorios cumple las especificaciones para imprecisión de todas las magnitudes incluidas en este programa excepto para antígeno carcinoembrionario y testosterona (tabla 3). El grado de cumplimiento de las especificaciones para error sistemático es el más alto de todos los programas y supera el 92% en los tres laboratorios, excepto para testosterona y tiroxina libre. Las especificaciones para error total se cumplen en casi todas las magnitudes excepto antígeno carcinoembrionario y testosterona.

Tabla II. Grado de cumplimiento de las especificaciones de la calidad en el Programa Bioquímica Orina

Magnitud Biológica	Imprecisión			Error Sistemático			Error Total	
	SI	NO	NE	SI	NO	NE	SI	NO
Uri- Amilasa	4	0	2	2	0	4	6	0
Uri- Calcio	5	0	0	1	0	4	6	0
Uri- Creatinina	5	1	0	0	2	4	6	0
Uri- Fosfato	5	1	0	0	2	4	6	0
Uri- Albúmina	4	1	1	3	0	3	6	0
Uri- Ion Potasio	5	1	0	0	2	4	6	0
Uri- Ion Sodio	5	1	0	2	0	4	6	0
Uri- Proteína	4	1	0	2	1	2	5	0
Uri- Urato	6	0	0	2	0	4	6	0
Uri- Urea	6	0	0	2	0	4	6	0

SI: Número de laboratorios que cumplen las especificaciones de la calidad

NO: Número de laboratorios que no cumplen las especificaciones de la calidad

NE: Número de laboratorios que no han evaluado esta especificación de calidad

Tabla III. Grado de cumplimiento de las especificaciones de la calidad en el Programa Bioquímica Hormonas/Inmunoanálisis

Magnitud Biológica	Imprecisión			Error Sistemático			Error Total	
	SI	NO	NE	SI	NO	NE	SI	NO
Srm- CEA	0	4	1	2	0	3	4	1
Srm-Estradiol	5	0	0	3	0	2	5	0
Srm-FSH	4	1	0	3	0	2	5	0
Srm-LH	5	0	0	3	0	2	5	0
Srm-Prolactina	3	2	0	3	0	2	5	0
Srm-PSA total	3	1	2	2	0	4	6	0
Srm-Testosterona	0	5	0	2	1	2	3	2
Srm-TSH	5	0	1	3	0	3	6	0
Srm-Tiroxina libre	2	3	1	2	1	3	6	0

SI: Número de laboratorios que cumplen las especificaciones de la calidad

NO: Número de laboratorios que no cumplen las especificaciones de la calidad

NE: Número de laboratorios que no han evaluado esta especificación de calidad

Proteínas. Cabe destacar que se cumplen las especificaciones para todos los indicadores en las determinaciones de complemento C4, haptoglobina y proteína C reactiva. No obstante, se constata la dificultad en cumplir las especificaciones para imprecisión de complemento C3, Inmunoglobulinas A, G y M y transferrina.

Bioquímica urgencias y gases en sangre. Sólo participan 3 laboratorios y uno no evalúa los datos para imprecisión, por lo que deben juzgarse estos resultados con cautela (tabla 5). El cumplimiento

de las especificaciones para error sistemático no es valorable porque solo las evalúa un laboratorio. Por magnitudes, creatina cinasa, ión potasio, urea y pH cumplen todas las especificaciones.

Discusión

El laboratorio clínico debe asegurar que la información suministrada a los clínicos sea adecuada para el cuidado de los pa-

Tabla IV. Grado de cumplimiento de las especificaciones de la calidad en el Programa Proteínas

Magnitud Biológica	Imprecisión			Error Sistemático			Error Total	
	SI	NO	NE	SI	NO	NE	SI	NO
Srm- Complemento C3	0	3	0	1	0	2	3	0
Srm- Complemento C4	3	0	0	1	0	2	3	0
Srm- Ferritina	5	0	1	2	0	4	5	1
Srm- Inmunoglobulina A	3	3	0	2	1	3	6	0
Srm- Inmunoglobulina G	1	5	0	1	2	3	5	1
Srm- Inmunoglobulina M	2	4	0	3	0	3	5	1
Srm- Haptoglobina	3	0	0	1	0	2	3	0
Srm- Proteína C reactiva	4	0	1	1	0	4	5	0
Srm- Transferrina	1	3	0	1	0	3	4	0

SI: Número de laboratorios que cumplen las especificaciones de la calidad

NO: Número de laboratorios que no cumplen las especificaciones de la calidad

NE: Número de laboratorios que no han evaluado esta especificación de calidad

Tabla V. Grado de cumplimiento de las especificaciones de la calidad en los Programas Bioquímica Urgencias y Gases en sangre

Magnitud Biológica	Imprecisión			Error Sistemático			Error Total	
	SI	NO	NE	SI	NO	NE	SI	NO
Srm- Amilasa	1	0	1	0	1	1	2	0
Srm- AST	0	1	1	1	0	1	2	0
Srm- Calcio	0	2	1	0	1	2	3	0
Srm- Creatin cinasa	2	0	1	1	0	2	3	0
Srm- Creatinina	0	2	1	1	0	2	3	0
Srm- Glucosa	1	1	1	1	0	2	3	0
Srm- Ion Potasio	2	0	1	1	0	2	3	0
Srm- Ion Sodio	0	2	1	0	1	2	1	2
Srm- Proteína	1	1	1	1	0	2	3	0
Srm- Urea	2	0	1	1	0	2	3	0
San- pH	2	0	1	1	0	2	2	0
San- pCO2	1	1	1	1	0	2	2	0

SI: Número de laboratorios que cumplen las especificaciones de la calidad

NO: Número de laboratorios que no cumplen las especificaciones de la calidad

NE: Número de laboratorios que no han evaluado esta especificación de calidad

cientes. Las especificaciones de la calidad analítica mejor definidas están basadas en la variación biológica. Hoy en día se dispone de especificaciones de la calidad para imprecisión, error sistemático y error total, basadas en la variación biológica, para las magnitudes que se determinan más frecuentemente en los laboratorios clínicos (12,13).

Los laboratorios participantes en este estudio evalúan en su mayoría los indicadores de imprecisión y de error total para las magnitudes bioquímicas incluidas en los Programas de Evaluación Externa de la calidad de la SEQC. El programa de la Hemoglobina glicosilada no se incluye en este estudio porque sólo lo realizan tres laboratorios y además sólo existen especificaciones de la calidad para la imprecisión.

El indicador menos evaluado es el error sistemático. Esto puede deberse principalmente a que no parece fácil asignar con seguridad el valor diana del material control. Si se usan controles valorados no siempre se dispone de los valores correspondientes al procedimiento analítico (método e instrumento) del laboratorio individual. Sin embargo, si se obtienen datos de otros usuarios entonces se puede considerar como valor diana del control la media obtenida por todos los laboratorios usuarios del mismo procedimiento analítico. En todo caso, debe tenerse en cuenta la desviación estándar del grupo, porque si es muy grande el valor medio pierde fiabilidad.

¿Porqué es importante medir los componentes del error analítico?

Si el coeficiente de variación analítico es demasiado elevado no se realizará correctamente el seguimiento del paciente, porque el laboratorio producirá resultados dispersos en analíticas repetidas que pueden inducir a la falsa conclusión de que ha variado el estado de salud del paciente. Conocer este dato impulsará a revisar el mantenimiento del instrumento, la limpieza de los sistemas de dosificación de muestra y reactivos, la reconstitución de los materiales liofilizados, la conservación de los reactivos, la termostatación del instrumento, etc.

Si la desviación sistemática es excesiva se obtendrán resultados falsamente altos o bajos que situarán fuera del intervalo de referencia o del punto discriminante resultados de muestras de pacientes que se encuentran en buen estado de salud o por el contrario se situarán dentro del intervalo de referencia o del punto discriminante resultados cuyo valor verdadero sería patológico. En esta situación hay que revisar el sistema de ajuste de las determinaciones: preparación del «calibrador», valor asignado al mismo, curva de ajuste utilizada, ajuste de la temperatura del instrumento analítico, posible evaporación de las muestras, etc.

Normalmente las muestras de pacientes se determinan una sola vez y, por tanto, el resultado obtenido puede estar afectado por el error total. Si el laboratorio quiere saber en qué grado pueden no ser absolutamente ciertos los resultados de las muestras de pacientes, el cálculo del error total a partir de los datos del programa de evaluación externa es muy fácil de realizar. La estimación de los componentes de la incertidumbre debe realizarse exhaustivamente en tareas concretas del laboratorio como son la utilización de métodos de referencia para asignar valores certificados, (14), en la calibración de los equipos de medida directa (balanzas, pHmetros, pipetas y termómetros), si el laboratorio decide hacerlo (15), y para cuantificar el riesgo de producir diagnósticos incorrectos en patologías concretas (16,17).

Para seleccionar reglas operativas de control interno del proceso analítico, que aseguren el cumplimiento de las especifica-

ciones de la calidad, es también necesario conocer la imprecisión y el error sistemático del procedimiento analítico utilizado (18,19).

Las prestaciones analíticas ¿cumplen las especificaciones de la calidad basadas en la variabilidad biológica?

El cumplimiento de especificaciones parece seguir el mismo comportamiento que el cálculo de los indicadores de la calidad analítica, aunque el motivo del no cumplimiento es distinto. El límite de aceptación del error total es más permisible que el propuesto para imprecisión y error sistemático, lo cual facilita el cumplimiento del primero. Sin embargo, el cumplimiento de las especificaciones para el error total no asegura la utilidad del informe analítico para realizar un correcto seguimiento o bien un diagnóstico acertado, sino que se deben acotar imprecisión y desviación sistemática, de manera individualizada. El laboratorio no debe caer en la trampa de limitarse a estimar sólo el error total, por el hecho de que cumplir sus especificaciones es relativamente fácil.

La Comisión de Calidad Analítica de la SEQC ha publicado dos documentos que explican cómo utilizar las especificaciones analíticas basadas en la variabilidad biológica en la rutina diaria del laboratorio, para asegurar la satisfacción de las necesidades médicas en el seguimiento de pacientes y el diagnóstico o cribado de pacientes (12,20).

Conclusiones

Este estudio evidencia que la calidad analítica todavía no está totalmente asegurada en los laboratorios de nuestro entorno, por lo que el esfuerzo debería ir encaminado hacia:

–Estimar periódicamente los indicadores analíticos de imprecisión, error sistemático y error total. El problema principal está en la estimación del error sistemático y su solución se facilitaría si los fabricantes de analizadores automáticos incorporaran el cálculo de este indicador. Del mismo modo, sería un paso adelante que los sistemas informáticos de gestión del laboratorio incluyeran el cálculo de los indicadores de la calidad analítica en sus programas.

–Utilizar las especificaciones de la calidad analítica basadas en la variación biológica para diseñar un protocolo de control interno objetivo y eficaz.

–Verificar el cumplimiento de las especificaciones de la calidad establecidas en el laboratorio para asegurar la satisfacción de las necesidades médicas para el seguimiento, diagnóstico y cribado de los pacientes.

Correspondencia:
José Vicente García Lario
Servicio Análisis Clínicos
Hospital de Motril
Avda. Marín Cuevas, s/n
18600 Motril (Granada)

Bibliografía

1. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 475-585. (Traducido al español en la Monografía SEQC: Estrategias para establecer especificaciones globales de la calidad analítica en el laboratorio clínico, 1999).
2. Klee GG, Schryver PG, Kisabeth RM. Analytic bias specifications based on the analysis of effects on performance of medical guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 509-512 (Traducido al español en la Monografía SEQC: Estrategias para establecer especificaciones globales de la calidad analítica en el laboratorio clínico, 1999).

3. Hyltoft Petersen P, Bradslung I, Jorgensen L, Stahl M *et al.* Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as the basis for analytical quality specifications in the diagnosis of diabetes. 3. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 191-204.
4. Norregaard-Hansen K, Hyltoft Petersen P, Hangaard J, Simonsen EE *et al.* Early observations of S-myoglobin in the diagnosis of acute myocardial infarction. The influence of discrimination limit, analytical quality, patients' sex and prevalence of disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 561-569.
5. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Lykten Larsen M. Setting analytical goals for random analytical error in specific monitoring situations. *Clin Chem* 1990; 36: 1625-1628.
6. Von Eyben FE, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Lindegaard Madsen E. Analytical quality specifications for serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 based on clinical goals. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 553-561.
7. Harris EK. Statistical principles underlying analytical goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979; 374: 72-82.
8. Gowans EMS, Petersen PH, Blaabjerg O *et al.* Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 757-764.
9. Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH and Ricós C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the External Quality Assessment (EQA) (Working Group A) on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 157-169.
10. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Quality goals in external quality assessment are best based on biology. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 suppl 218: 8-9.
11. Ricós C, Baadenhuijsen H, Libeer JC, Petersen PH, Stöckl D, Thienpont, *et al.* External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Biochem* 1996; 34: 159-165.
12. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de la Calidad analítica. Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos. *Quim Clin* 2000; 19: 219-236.
13. <http://westgard.com/guest21.htm>. Biological variation database and desirable quality specifications. The 2001 update.
14. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML. Guide to the expression of uncertainty in measurements. 1st ed. Geneva: ISO, 1993.
15. Entidad Nacional de Acreditación. Expresión de la incertidumbre de medida de las calibraciones. CEA-ENAC-LC/02, rev. 1. Enero 1998.
16. Hyltoft Petersen P, Stöckl D, Westgard JO, Sandberg S *et al.* Models for combining random and systematic errors. Assumptions and consequences for different models. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 589-595.
17. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Jorgensen L, Brandslund I *et al.* Combination of analytical quality specifications based on biological within-and between-subject variation. *Ann Clin Biochem* 2002 in press.
18. Westgard JO, Stein B, Westgard SA, Kennedy R. QC Validator 2.0: a computer program for automatic selection of statistical quality control procedures for applications in healthcare laboratories. *Comp Med and Programs in Biomed* 1997; 53: 175-186.
19. Piñol F, Ricós C, Pascual C. Aplicabilidad del programa Validator® en un laboratorio clínico, acorde con las recomendaciones europeas. *Quim Clin* 1998; 17: 380-385.
20. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de la Calidad analítica. Aplicabilidad de los datos de variabilidad biológica. 1. Especificaciones de la calidad analítica. *Quim Clin* 2001; 20: 450-456.