
Validación analítica de los procedimientos de medida del laboratorio clínico

Recomendación (2013)

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos

F.J. Gella Tomás, N. Alonso Nieva, B. Boned Juliani, F. Canalias Reverter, S. Esteve Poblador, S. Izquierdo Álvarez, R. López Martínez, C. Macías Blanco, R. Rigo Bonnin, N. Serrat Orús.

jgella@biosystems.es

ÍNDICE

1. Introducción
2. Objeto y campo de aplicación
3. Conceptos generales
4. Prestaciones metrológicas a validar y sus requisitos
 - 4.1. Exactitud (incertidumbre de medida)
 - 4.1.1. Estimación
 - 4.1.2. Requisitos
 - 4.2. Precisión
 - 4.2.1. Estimación
 - 4.2.2. Requisitos
 - 4.3. Veracidad (error sistemático)
 - 4.3.1. Estimación
 - 4.3.2. Requisitos
 - 4.4. Veracidad (trazabilidad)
 - 4.5. Magnitudes influyentes (interferencias)
 - 4.5.1. Estimación
 - 4.5.2. Requisitos
 - 4.6. Capacidad de detección
 - 4.6.1. Estimación
 - 4.6.2. Requisitos
 - 4.7. Límite de dilución
 - 4.7.1. Estimación
 - 4.7.2. Requisitos

5. Responsabilidades en la obtención de evidencia objetiva

- 5.1. Sistemas de medida completos
- 5.2. Otros casos
 - 5.2.1. Imprecisión interdiaria e incertidumbre de medida
 - 5.2.2. Error sistemático y trazabilidad
 - 5.2.3. Magnitudes influyentes y contaminación analítica
 - 5.2.4. Capacidad de detección
 - 5.2.5. Límite de dilución

6. Recomendaciones

7. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de la investigación desarrollada en hospitales, centros de investigación y en la industria del diagnóstico *in vitro*, se introducen periódicamente nuevos marcadores biológicos, cuya medición en el laboratorio clínico proporciona información clínica relevante. Por otra parte, es frecuente en el laboratorio sustituir reactivos, instrumentos, analizadores o sistemas analíticos por otros que presentan ventajas en cuanto al coste, velocidad de procesamiento o prestaciones analíticas.

Los laboratorios clínicos deben validar los procedimientos de medida antes de ser utilizados para informar resultados de muestras de pacientes, con el objeto de confirmar que son adecuados para las aplicaciones clínicas previstas. La validación de los procedimientos de medida es un requisito de las normas que se utilizan para certificar sistemas de gestión de la calidad o para acreditar la competencia de los laboratorios clínicos (1, 2).

Por otra parte, los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* deben garantizar las prestaciones analíticas declaradas para los

procedimientos de medida, así como la trazabilidad de los valores asignados a los calibradores (3). Estos aspectos vienen garantizados por la marca “CE”, que es obligatoria en España para los productos utilizados en el diagnóstico *in vitro* (4).

En la evaluación de un procedimiento de medida, debe distinguirse entre las prestaciones analíticas y las clínicas. Las primeras se describen mediante parámetros metrológicos, mientras que las segundas se describen mediante parámetros semiológicos, como la sensibilidad y la especificidad diagnósticas.

La Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos y la Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), han publicado una serie de documentos que pueden ser utilizados en el proceso de validación analítica de los procedimientos de medida. El presente documento proporciona una serie de conceptos generales y establece un marco global para la utilización de los documentos anteriores. Además, en el apartado 5, actualiza y reemplaza al primer documento de esta Comisión, sobre “Responsabilidades en la obtención de evidencia objetiva para la validación de las características metrológicas de los procedimientos de medida del laboratorio clínico” (5).

2. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es recomendar las acciones a realizar para validar las prestaciones analíticas de los procedimientos de medida antes de que sean utilizados en el laboratorio clínico para informar resultados de muestras de pacientes.

Es aplicable a los nuevos procedimientos de medida que vayan a incorporarse al laboratorio y a las modificaciones de los ya implementados, siempre y cuando se considere que tales modificaciones pueden alterar sus prestaciones establecidas.

Este documento no contempla la validación de las prestaciones clínicas de la magnitud biológica. Se entiende que los laboratorios clínicos incorporan procedimientos de medida de nuevos marcadores a su rutina habitual sólo cuando ya existe evidencia científica de la utilidad clínica de los resultados.

No se incluyen en el ámbito de este documento otro tipo de exámenes de laboratorio, como los procedimientos mediante los cuales se asignan valores a propiedades biológicas utilizando escalas nominales u ordinales (propiedades cualitativas o semicuantitativas).

3. CONCEPTOS GENERALES

La Directiva Europea 98/79/CE establece que los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* deben disponer de evidencia objetiva, en forma de datos, informes o publicaciones, de que los procedimientos de medida ofrecen las prestaciones declaradas (3). Así, cuando se diseña un nuevo procedimiento de medida, el primer paso en el proceso que conducirá a su validación es la *evaluación del funcionamiento* (también llamado *validación del diseño*) realizado por el fabricante, que dispone para ello de una guía en la norma armonizada UNE-EN 13612 (6).

El siguiente paso en la validación del procedimiento de medida tiene lugar cuando va a ser incorporado en un laboratorio clínico.

Para describir el proceso de validación es frecuente utilizar también el término *verificación*. Una verificación es la provisión de evidencia objetiva de que una entidad dada satisface unos requisitos especificados. En este caso, la “entidad” es un procedimiento de medida. Cuando los requisitos son adecuados para un uso determinado, entonces a la verificación se le denomina *validación*¹.

En el caso de los procedimientos de medida, la validación consiste en obtener evidencia objetiva de que sus prestaciones cumplen unos determinados requisitos. Requisitos que deben ser adecuados para el tipo de muestra que se desea estudiar y para la utilización clínica que se pretende dar a los resultados.

La validación debe ser tan extensa como sea necesario para asegurarse de que el procedimiento de medida cumple con los requisitos aplicables al uso para el cual ha sido designado (1). No obstante, se considera que los procedimientos bien conocidos y con estudios publicados precisan validaciones más sencillas que aquellos con escasa experiencia acumulada (1, 8).

Para poder validar un procedimiento de medida es indispensable establecer previamente los requisitos que deben satisfacer sus prestaciones.

Algunos de los requisitos pueden ser de tipo no metrológico, como el coste por determinación, las normas de seguridad aplicables, el tiempo de ejecución, las dimensiones del instrumento, servidumbres asociadas, la estabilidad de los reactivos y de la calibración, etc. Este tipo de requisitos deben ser, en su caso, decididos por el propio laboratorio en función de sus necesidades específicas.

Los principales requisitos analíticos de tipo metrológico se refieren a la exactitud (estimada mediante la incertidumbre de medida), precisión, veracidad (estimada mediante el error sistemático y relacionada con la trazabilidad metrológica), especificidad (estudio de posibles interferencias) e intervalo de medida (límites de detección y de dilución).

El procedimiento de medida a validar debe describirse detalladamente en unas instrucciones de uso proporcionadas por el fabricante o en un procedimiento normalizado de trabajo elaborado por el laboratorio. La descripción debe incluir los reactivos, instrumentos, materiales accesorios y calibradores necesarios, así como los procesos operativos que se realizan desde que interviene la muestra hasta que se obtiene el resultado. Cuando se adquiere un nuevo sistema analítico, deben validarse cada uno de los procedimientos de medida en los que interviene ese sistema.

Antes de proceder a la validación, es indispensable un periodo suficiente de entrenamiento y familiarización con el nuevo procedimiento de medida.

En el apartado siguiente se especifican diversos requisitos (que deben considerarse como mínimos) para las principales prestaciones analíticas. En cada caso, los laboratorios pueden plantearse requisitos más exigentes en función de sus posibilidades y expectativas. Para ello, es conveniente utilizar la jerarquía de criterios de “calidad analítica” establecida en la reunión de consenso celebrada en 1999 en Estocolmo (9).

4. PRESTACIONES ANALÍTICAS A VALIDAR Y SUS REQUISITOS

El laboratorio clínico debería establecer requisitos y validar, al menos, las prestaciones analíticas del procedimiento de medida que se detallan en este apartado. El estudio de otras características analíticas como la fiabilidad o robustez, la estabilidad (de reactivos, del instrumento, de la calibración) y la contaminación y arrastre, puede ser también necesario en sistemas con nuevas tecnologías o innovadores y de los que se dispone de escasos datos en publicaciones e informes.

¹ Las definiciones de los principales términos metrológicos que intervienen en este documento se describen en la referencia 7.

Cuando se modifica un procedimiento de medida deben validarse solamente aquellas prestaciones que presumiblemente resulten afectadas por la modificación.

4.1. Exactitud (incertidumbre de medida)

4.1.1. Estimación

La incertidumbre es una expresión numérica del grado de duda de un resultado. La incertidumbre de medida es la forma más adecuada de expresar la exactitud (con la que guarda una relación inversa) y puede ser estimada siguiendo las recomendaciones de la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC (10).

4.1.2. Requisitos

La Comisión de Metrología ha recomendado la utilización del concepto “error de medida máximo permitido” (EMP) para expresar el requisito de exactitud de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico (11). El EMP es aplicable a un determinado mensurando y especifica la prestación mínima de exactitud requerida para el procedimiento de medida en el contexto de un sistema de gestión de la calidad.

Para establecer el EMP de cada mensurando se recomienda utilizar los valores de consenso de la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM), la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) y la SEQC (12, 13). En caso de que el mensurando no esté incluido en estos documentos, se recomienda utilizar el valor indicado en el CLIA (14) o por el BAK² (15). Si el mensurando no se contempla en ninguno de estos documentos, se recomienda establecer el EMP por analogía con un mensurando y procedimiento de medida similares.

La incertidumbre de medida expandida (para un intervalo de confianza del 95%, $k = 2$) estimada debe ser menor que el EMP.

4.2. Precisión

La precisión puede estudiarse bajo condiciones de repetibilidad, de reproducibilidad o intermedias. Las condiciones de estudio que tienen mayor interés en el laboratorio clínico son las intermedias que varían día a día.

4.2.1. Estimación

La Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC ha recomendado un protocolo experimental que permite obtener la imprecisión intraserial y la imprecisión interdiaria (16), como estimadores de la precisión en condiciones de repetibilidad e intermedias, respectivamente.

4.2.2. Requisitos

La imprecisión interdiaria del procedimiento de medida debe ser inferior a 1/3 del EMP³. Además, puede ser utilizada para calcular el “nivel sigma” y establecer la capacidad del procedimiento de medida (17).

También se pueden considerar los requisitos de calidad analítica para la imprecisión basados en la variabilidad biológica para estable-

cer el “nivel de calidad” del procedimiento de medida, permitiendo clasificar la prestación de imprecisión en “óptima”, “deseable” o “mínima” (18-21).

4.3. Veracidad (error sistemático)

La veracidad de un procedimiento de medida se estudia mediante la estimación del error sistemático o sesgo, el cual puede tener diferentes causas. El error sistemático relacionado con la calibración puede estimarse conociendo un *valor convencionalmente verdadero*. Son valores considerados como verdaderos los siguientes:

- El valor asignado a un material de referencia
- El valor obtenido con un procedimiento de medida de referencia
- El valor de consenso obtenido en una comparación entre laboratorios o en un programa de evaluación externa de la calidad

Este último no es adecuado para la validación de un nuevo procedimiento de medida que se implanta en el laboratorio, sino para la confirmación periódica de la veracidad de un procedimiento de medida en uso en el laboratorio.

4.3.1. Estimación

La Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC ha publicado protocolos experimentales para estimar el error sistemático mediante la utilización de materiales de referencia (22) y mediante la comparación de procedimientos de medida (23).

4.3.2. Requisitos

Un error sistemático estimado de tipo proporcional es aceptable y puede ser despreciado cuando es inferior o igual a una quinta parte del EMP (22, 23). En caso de ser superior, debe ser corregido.

4.4. Veracidad (trazabilidad metrológica)

La trazabilidad metrológica relaciona un resultado de medida con unas referencias previamente establecidas, permitiendo su reproducibilidad en el tiempo y entre laboratorios.

El laboratorio clínico debe disponer de información sobre la trazabilidad metrológica de los calibradores que utiliza (24). Esta información debe ser proporcionada por la entidad que suministra el calibrador (habitualmente un fabricante de productos para diagnóstico *in vitro*).

La trazabilidad metrológica se describe habitualmente citando un material de referencia certificado (preparado por entidades como el Instituto para Materiales y Medidas de Referencia europeo o el Instituto Nacional de Patrones y Tecnología americano), un patrón de medida internacional de la Organización Mundial de la Salud, o un procedimiento de medida de referencia que se ha utilizado para asignar el valor al calibrador. En ausencia de referencias establecidas a nivel nacional o internacional, la trazabilidad puede referirse a un calibrador interno del fabricante.

4.5. Magnitudes influyentes (interferencias)

Las interferencias son debidas a la insuficiente especificidad (o selectividad) del procedimiento de medida.

4.5.1. Estimación

La Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos de la SEQC ha publicado protocolos para el estudio de interfe-

² En la columna “desviación máxima permitida del valor único”

³ Equivale a un nivel sigma superior a 3

rencias debidas a medicamentos (25) y debidas a componentes endógenos (26).

4.5.2. Requisitos

Es imposible conocer todas las interferencias de un procedimiento de medida, por lo que es aconsejable establecer (al menos) requisitos de ausencia de interferencia para las entidades que más probablemente pueden influir en el procedimiento de medida. Por ejemplo, la hemólisis, la bilirrubina y la turbidez suelen interferir en los resultados de medidas realizadas mediante métodos espectrométricos.

La Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos de la SEQC también ha publicado unos criterios para valorar la significación de las interferencias (27).

4.6. Capacidad de detección (valor crítico, límite de detección)

4.6.1. Estimación

El estudio de la capacidad de detección y la estimación de los límites relacionados puede realizarse siguiendo las recomendaciones de la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC (28).

4.6.2. Requisitos

El requisito para el límite de detección debe ser establecido sólo cuando los valores de importancia clínica son cercanos a este límite y, sobre todo, cuando es importante evitar los falsos negativos (falsa ausencia de analito). Por ejemplo, en la detección o en la medida de algunas sustancias tóxicas, drogas de abuso y en la identificación de sustancias relacionadas con el fraude deportivo (“doping”).

Los requisitos para la capacidad de detección los establece el propio laboratorio en función de sus necesidades específicas, de los recursos disponibles y del estado actual de la tecnología.

4.7. Límite de dilución

El límite de dilución o de linealidad define el valor superior del intervalo de medida y debe ser adecuado para las finalidades que se han previsto en la utilización del procedimiento de medida.

4.7.1. Estimación

El límite de dilución puede verificarse siguiendo el protocolo experimental recomendado por la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la SEQC (29).

4.7.2. Requisitos

Normalmente no se establece un requisito para el valor de este límite, aunque en algunos casos puede verificarse el cumplimiento de una especificación establecida por un fabricante o por la bibliografía. Puede aceptarse un error de medida en el valor del límite de dilución de hasta la mitad del EMP para el procedimiento de medida (29, 30).

5. RESPONSABILIDADES EN LA OBTENCIÓN DE EVIDENCIA OBJETIVA

Para la validación de un procedimiento de medida es indispensable disponer de datos documentados que demuestren el cumplimiento de los requisitos. Tales datos pueden haber sido obtenidos por el laboratorio o ser proporcionados por el fabricante en forma de pu-

blicaciones, informes o en las instrucciones de uso que acompañan al producto.

Esta Comisión recomienda un reparto de responsabilidades en la obtención de la evidencia objetiva del cumplimiento de los requisitos según se describe a continuación.

5.1. Sistemas de medida completos de un fabricante

Se trata de un conjunto completo de instrumentos de medida, aparatos auxiliares, reactivos, calibradores, instrucciones de uso y otros elementos necesarios, que son suministrados o recomendados por un mismo proveedor para realizar mediciones específicas. En caso de cualquier modificación de algún procedimiento de medida que no sea realizada o recomendada por el fabricante, debe aplicarse el apartado 5.2.

El fabricante deberá disponer de evidencia objetiva de que el sistema de medida cumple las características metroológicas declaradas cuando el sistema se utiliza en condiciones semejantes al trabajo cotidiano de un laboratorio clínico. La evidencia derivaría de estudios realizados en las instalaciones del fabricante, del proveedor o en laboratorios clínicos.

El laboratorio clínico debe disponer de los datos sobre las prestaciones del sistema proporcionados por el fabricante y comprobar que cumplen los requisitos metroológicos establecidos por el laboratorio. Además, el laboratorio debe realizar siempre una estimación de la imprecisión interdiaria obtenida en las condiciones habituales de trabajo y comprobar que cumple el requisito establecido.

5.2. Sistemas de medida desarrollados o modificados por el laboratorio o el proveedor

Incluyen cualquier situación en que se incumple alguno de los supuestos indicados en el primer párrafo del apartado 5.1. Pueden ser modificaciones de procedimientos de medida ya validados, o desarrollados en el laboratorio, o que utilizan una combinación de elementos proporcionados por diferentes proveedores. En estos casos, la responsabilidad de aportar evidencias objetivas se reparte entre el fabricante y el laboratorio clínico, y depende de la característica metroológica a validar.

5.2.1. Imprecisión interdiaria e incertidumbre de medida

La obtención de evidencia es siempre responsabilidad del laboratorio clínico. La imprecisión estimada en el laboratorio debe ser similar (no necesariamente inferior) a la declarada por el proveedor. Las diferencias pueden ser debidas a que proveedor y laboratorio empleen distintos protocolos para la estimación de la imprecisión.

5.2.2. Error sistemático y trazabilidad

El proveedor de los calibradores deberá proporcionar la trazabilidad y la incertidumbre de medida del valor asignado. Asimismo, el fabricante del instrumento o reactivos deberá proporcionar datos sobre la veracidad del procedimiento de medida. No obstante, el laboratorio clínico debería obtener evidencia de que el proceso que utiliza para la calibración del procedimiento de medida no genera un error sistemático indeseado.

5.2.3. Magnitudes influyentes

El proveedor de los reactivos o del instrumento que determina la especificidad del procedimiento, deberá proporcionar la información

adecuada sobre las interferencias más importantes en las condiciones recomendadas de uso. En el caso de los inmunoanálisis, esta información debe incluir las reacciones cruzadas y el efecto prozona o gancho.

5.2.4. Capacidad de detección

El proveedor del instrumento o reactivos deberá proporcionar las prestaciones relativas a la capacidad de detección del procedimiento de medida en las condiciones recomendadas de uso. El laboratorio clínico debe verificar el límite de detección sólo cuando se haya establecido un requisito para este límite.

5.2.5. Límite de dilución

El fabricante del equipo o reactivos debería proporcionar el límite de dilución en unas condiciones de uso determinadas. El laboratorio clínico debe verificar este límite solo cuando se han modificado las condiciones de uso o cuando existe sospecha de alteración de la linealidad, bien sea por resultados anómalos obtenidos con muestras de pacientes, por los datos del control de la calidad o por otras verificaciones que se hayan realizado.

6. RECOMENDACIONES

a) Los laboratorios clínicos deben validar las prestaciones analíticas de los nuevos procedimientos de medida y de los que se modifiquen, antes de que sean utilizados para informar resultados con muestras de pacientes.

b) Para validar un procedimiento de medida es indispensable establecer previamente los requisitos que deben satisfacer sus prestaciones.

c) El laboratorio clínico debe validar, al menos, las siguientes prestaciones analíticas del procedimiento de medida: exactitud (incertidumbre de medida), precisión, veracidad (error sistemático y trazabilidad metrológica), especificidad (estudio de posibles interferencias) e intervalo de medida (límites de detección y de dilución).

d) Se recomienda considerar, al menos, los siguientes requisitos mínimos:

- La incertidumbre de medida expandida debe ser inferior al EMP.
- La imprecisión interdiaria del procedimiento de medida debe ser inferior a 1/3 del EMP.

- Los requisitos de calidad analítica basados en la variabilidad biológica pueden utilizarse para clasificar la prestación de imprecisión en “óptima”, “deseable” o “mínima”.

- El error sistemático puede ser despreciado cuando es inferior o igual a 1/5 del EMP. En caso de ser superior, debe ser corregido.

- Se debe disponer de información sobre la trazabilidad metrológica de los calibradores.

e) Debe disponerse de datos documentados que demuestren el cumplimiento de los requisitos. Tales datos pueden haber sido obtenidos por el laboratorio o ser proporcionados por un fabricante.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Española de Normalización. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. UNE-EN ISO 9001:2000. Madrid AENOR; 2000.
- Asociación Española de Normalización. Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. UNE-EN-ISO 15189. Madrid AENOR; 2012.
- Parlamento Europeo, Consejo de la Unión Europea. Directiva 98/79/CE de 27 de Octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico in Vitro. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1998-12-07 (L331) 1-37.
- Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”. Boletín Oficial del Estado 235, Sábado 30 septiembre 2000, pág 33482.
- Gella FJ. Responsabilidades en la obtención de evidencia objetiva para la validación de las características metrológicas de los procedimientos de medida del laboratorio clínico. *Quim Clin* 2003; 22:33-35.
- Asociación Española de Normalización. Evaluación del funcionamiento de los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. UNE-EN 13612. Madrid AENOR; 2002.
- Canalias Reverter F, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez R, et al. Vocabulario de términos de metrología para el laboratorio clínico. Revisión (2012). <<http://www.seqc.es>> (consulta 2012-12-30).
- International Union of Pure and Applied Chemistry. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2002; 74:835-55.
- Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement: Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:585.
- Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Vázquez V, Sánchez Manrique M. Recomendaciones para la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico. Documentos de la SEQC 2009; 27-9.
- Gella Tomás FJ, N. Alonso Nieva, Boned Juliani, F. Canalias Reverter, S. Izquierdo Alvarez, R. López Martínez, et al. Especificaciones para la exactitud de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. Recomendación (2011). Documentos de la SEQC 2011; 12-5.
- Buño Soto A, Calafell Clar R, Morancho Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C, Salas García A. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. *Rev Lab Clin* 2008; 1:35-9.
- Calafell Clar R, Gutierrez Bassini G, Jou Turallas JM, Morancho Zaragoza J, Ramón Bauzá F, Ricós Aguilá C, et al. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para magnitudes hematológicas y de bioquímica especial. *Rev Lab Clin* 2010; 3:87-93.
- Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Centers for Medicare & Medicaid Services, HHS 2004. <http://www.cdc.gov/clia/pdf/42cfr493_2004.pdf>(consulta: 2012-12-30).
- Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern). Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. 2008.<<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliBAEKLabor201205.pdf>> (consulta: 2012-12-30).
- Canalias Reverter F. Recomendaciones para el estudio de la precisión de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 2003; 22:63-5.
- Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Alvarez S, López Martínez R, et al. Capacidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico: nivel sigma. Recomendación (2012). Documentos de la SEQC 2012; 34-7.
- Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Haecckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30:311-7.
- Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:8-12.
- Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Jorgensen L, Brandslund I, Stahl M, Gowans EMS, et al. Combination of analytical quality specifications based on biological within- and between-subject variation. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:543-50.
- Base de datos de los componentes de variación biológica, con las especificaciones de la calidad analítica (deseable, mínima y óptima). Actualización del año 2010.<<http://www.seqc.es/Sociedad/51/102>>(consulta: 2012-12-30).
- Gella Tomás FJ, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, Martínez Morillo E, Sánchez Manrique M. Recomendaciones para el estudio de la veracidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico mediante la utilización de materiales de referencia. Documentos de la SEQC 2010; 2-6.
- Martínez Morillo E, Gella Tomás FJ, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, Izquierdo Álvarez S, et al. Recomendaciones para el estudio de veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. (Documento K). Documentos de la SEQC 2011; 7-13.

24. Gella FJ. Recomendaciones para la utilización de calibradores con trazabilidad metrológica en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 2005; 24:474-476.
25. Andrés R, Antoja F, Casamajó MT, Castaño JL, Chueca P, Domenech M, et al. Protocolo para la valoración in vitro de las interferencias por medicamentos. *Quim Clin* 1992; 11:449-52.
26. Castaño Vidriales JL. Estudio de las interferencias analíticas endógenas en química clínica. *Quim Clin* 1994; 13:84-92.
27. Castaño Vidriales JL. Criterios para la valoración de la significación analítica y clínica de las interferencias en bioquímica clínica. *Quim Clin* 1995; 14:107-9.
28. Sánchez M, Gella FJ. Recomendaciones para el estudio de la capacidad de detección de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 2004; 23:439-41.
29. Serrat N, Gella FJ, Alonso N, Boned B, Canalias F, Izquierdo S, López R. Procedimiento recomendado para el estudio de la linealidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico. Documentos de la SEQC 2011; 2-5.
30. College of American Pathologists. Calibration Verification / Linearity Surveys – User’s Guide; 2010:<<http://cap-org>>(consulta: 2012-12-30).