

# Evaluación del procedimiento utilizado en la determinación de calcio en suero con dos analizadores automáticos

S. Esteve Poblador, M<sup>a</sup>. L. Julia Sanchis

## Resumen

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue evaluar el método utilizado para la determinación de calcio sérico en dos autoanalizadores de Roche (modular A y modular B). **Material y método:** Se estudió la repetibilidad intra e interserial, linealidad, límite de detección, deriva y contaminación entre muestras. Se estudiaron, también, las interferencias endógenas por hemoglobina y triglicérido. Finalmente, se llevó a cabo una comparación de los resultados obtenidos en ambos equipos. **Resultados:** La repetibilidad intra e interserial sólo cumplió los criterios de aceptabilidad para el modular B, la linealidad fue buena en ambos equipos, el límite de detección resultó igual al límite inferior teórico de linealidad para el modular B. La deriva no siempre se ajustó a la frecuencia de calibración de nuestro laboratorio. Por otro lado, se comprobó que no existe efecto contaminante entre muestras. Se verificó que la hemoglobina y triglicérido a las concentraciones estudiadas interfieren en la determinación del calcio. Finalmente, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,82 al comparar los resultados obtenidos en ambos equipos. **Conclusiones:** De acuerdo con los resultados obtenidos, se llevaron a cabo algunas modificaciones. Se modificó la frecuencia de calibración del calcio. Se revaloraron los calibradores usados en nuestro laboratorio, y se llevó a cabo un control más estricto del suministro de agua al laboratorio.

**Palabras clave:** Técnicas y Procedimientos de Laboratorio; Calcio.

## Summary. Evaluation of a procedure used in the measurement of serum calcium concentration in two automatic analyzers

**Background:** Our aim was to evaluate the method used for the measurement of serum calcium in two automatic analyzers (modular A and modular B) from Roche. **Materials and Methods:** Intra- and inter-serial repeatability, linearity, limit of detection, drift and sample-to-sample carryover were studied. Endogenous interferences by hemoglobin and triglyceride were also studied. Finally, a comparison of the results obtained in both autoanalyzers was carried out. **Results:** Intra- and inter-serial repeatability only fulfilled the criteria of acceptability for modular B. Linearity was good for both equipments; the limit of detection was the same to the low theoretical limit of linearity for modular B. Drift was not always adjusted to the frequency of calibration of our laboratory. On the other hand, no carryover was detected between samples. We verified that hemoglobin and triglyceride at the studied concentrations do interfere in calcium measurement. Finally, a good correlation was obtained when comparing results from both analyzers. **Conclusions:** According to the obtained results, some modifications were carried out. The frequency of calibration for calcium was modified. Theoretical values for calibrators were re-calculated, and a more strict control was made of the water supply for the laboratory.

**Key words:** Laboratory Techniques and Procedures; Calcium.

## INTRODUCCIÓN

El calcio sérico se mide generalmente para examinar o controlar enfermedades de los huesos o trastornos de la regulación del calcio (enfermedades renales o de la glándula paratiroides).

Los valores superiores a los fisiológicos pueden indicar: hiperparatiroidismo, tumor metastásico de hueso, síndrome de leche y alcalinos, mieloma múltiple, enfermedad de Paget, sarcoidosis, tumores que producen una sustancia similar a la hormona paratiroidea, intoxicación por vitamina D.

Los valores inferiores a los fisiológicos pueden indicar: hipoparatiroidismo, malabsorción, osteomalacia, raquitismo y deficiencia de vitamina D (1).

El aumento del calcio sérico se asocia a gran morbilidad y es causa de mortalidad, sobre todo si no se diagnostica y se trata con premura y adecuadamente. La prevalencia de hipercalcemia en individuos de la población general oscila entre un 0,05-0,60% (2-4). La concentración sérica de calcio varía en límites estrechos de 8,5 a 10,7 mg/dL (2,1 a 2,7 mmol/L), aunque cada laboratorio debe establecer el intervalo de referencia que se ajuste mejor a su población (5-7). El calcio se encuentra unido, en parte, a proteínas, sobre todo a albúmina. También forma complejos como el citrato de calcio y el fosfato de calcio, el resto circula en forma de ión libre. Una manera simple de corregir la

concentración de calcio sérico, en presencia de modificaciones en las proteínas séricas, es añadir 0,8 mg/dL por cada gramo de albúmina por debajo de 4,0 g/dL (8).

En los últimos meses hemos observado un aumento en los valores de calcio sérico, en la población que atiende nuestro laboratorio procedente de centros periféricos (en principio población sana). La evaluación del calcio sérico, en los equipos disponibles en nuestro laboratorio, se ha llevado a cabo por el interés que tenía conocer si nuestros resultados eran adecuados y fiables, y si se veían afectados por otros factores externos a la fase analítica (sobre todo relacionados con problemas en el suministro y en la calidad del agua que llegaba al laboratorio).

## MATERIAL Y MÉTODO

### Instrumentación

Los analizadores utilizados para este estudio son dos modulares de Roche (modular A y modular B). El primero utilizado como equipo de rutina, y el segundo como equipo de urgencias.

El procedimiento de medida se basa en la reacción del calcio con o-cresoftaleína complexona en solución alcalina para formar un compuesto de calcio y o-cresoftaleína.

### Reactivo

El reactivo de calcio se mantiene refrigerado a 4°C en un compartimiento cerrado, no precisa ser reconstituido, y se presenta en un volumen suficiente para realizar unas 345 pruebas.

El reactivo esta compuesto por dos soluciones de trabajo:

R1: Tampón etanolamina: 1 mol/L, pH 10,6.

R2: Complexona o-cresolfaleína: 0,3 mmol/L; 8-hidroxiquinolina: 13,8 mmol/L; ácido clorhídrico: 122 mmol/L.

## PROCEDIMIENTO

La evaluación que se propone, se ajusta al protocolo propuesto por la Comisión de Instrumentación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (9-11).

El objetivo de esta evaluación es verificar si se cumplen los objetivos de calidad analítica deseables para la determinación de calcio sérico. Esta fase se realizó en veinte días de trabajo.

### a. Evaluación de la imprecisión

Se utilizaron dos controles comerciales: nivel 1 (Precinorm®: 2,21 mmol/L) y nivel 2 (Precipath®: 3,25 mmol/L). El liofilizado se reconstituye con 5,0 mL de agua destilada.

Para el estudio de la repetibilidad intraserial se realizaron veinte determinaciones de calcio, en una misma serie, durante tres días.

Para el estudio de la repetibilidad interserial se realizó una determinación diaria de calcio, durante veinte días.

### b. Evaluación del error sistemático

Para investigar todos aquellos componentes que pueden influir en la exactitud, se efectuaron estudios de linealidad, límite de detección, deriva, contaminación, interferencias endógenas por hemoglobina y triglicérido, y comparación de los valores de calcio obtenidos en los dos equipos.

#### b. 1. Estudio de la linealidad

Se estudió el intervalo analítico para la determinación cuantitativa de calcio sérico.

Se empleó una mezcla de especímenes con elevada concentración de calcio (3,08 mmol/L) (A<sub>1</sub>), y agua destilada como espécimen de baja concentración (B<sub>1</sub>).

Se obtuvieron mediante dilución siete concentraciones: 0,0; 0,6; 1,2; 1,5; 1,9; 2,5 y 3,1 mmol/L, combinando volúmenes distintos de los especímenes de alta concentración con los de baja concentración (12). Se efectuaron determinaciones por triplicado durante tres días consecutivos.

#### b. 2. Estudio del límite de detección

Se empleó agua destilada como blanco de reacción, y un espécimen con una concentración de calcio muy baja (0,08 mmol/L).

Se realizaron veinte determinaciones del espécimen sin el constituyente, y otras veinte del espécimen de baja concentración, en series distintas, durante los veinte días que duró la evaluación.

#### b. 3. Estudio de la deriva

Para el estudio de la deriva se utilizaron los mismos controles comerciales que en el estudio de la imprecisión.

Previa calibración, se efectuaron determinaciones por triplicado de calcio, cada hora, y durante una jornada de trabajo. Este estudio se efectuó durante tres días consecutivos.

#### b. 4. Estudio de la contaminación entre especímenes

Se utilizó para el estudio una mezcla de especímenes de elevada concentración (3,14 mmol/L) (A) y otra de especímenes de escasa concentración de calcio (0,08 mmol/L) (B). Se procesaron los especímenes siguiendo esta secuencia: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub>, diez veces y de forma consecutiva.

#### b. 5. Estudio de las interferencias endógenas

Las interferencias estudiadas fueron las debidas a hemoglobina y a triglicérido. Para este estudio se emplearon las recomendaciones publicadas por la Comisión Efectos de los Medicamentos en Química Clínica de la SEQC (10).

Se utilizó una mezcla de especímenes con concentraciones de calcio ajustadas a los valores de referencia de nuestro laboratorio (2,1-2,6 mmol/L).

Se prepararon:

- Una solución primaria de 163 g/L de hemoglobina y otra de 100,57 mmol/L de triglicéridos.
- Un espécimen problema: haciendo una dilución al 1/20 de la solución primaria del interferente con la mezcla base de especímenes, obteniendo una concentración final de 8,15 g/L para la hemoglobina y de 5,03 mmol/L para los triglicéridos.
- Un espécimen control: haciendo una dilución al 1/20 de una solución sin interferente con la mezcla base de especímenes.

Se prepararon quince alícuotas del espécimen problema y quince del espécimen control, en la misma serie analítica y con secuencia aleatoria.

Para determinar la interferencia a distintas concentraciones del interferente, se prepararon siete diluciones para la hemoglobina: 0,0; 4,7; 9,4; 18,9; 37,8; 75,0 y 151,0 g/L, y siete para los triglicéridos: 0,93; 2,75; 5,51; 11,02; 22,04; 44,07 y 88,14 mmol/L. Cada solución se valoró por quintuplicado.

### b. 6. Estudio de la comparación de los valores de calcio obtenidos en ambos analizadores automáticos

Se procesaron 63 especímenes séricos, distribuidos a lo largo del intervalo de referencia de nuestro laboratorio (2,1-2,6 mmol/L). Los especímenes se analizaron por duplicado, en 10 series analíticas distintas.

## INDUCTORES ESTADÍSTICOS

### a. Evaluación de la imprecisión

Se excluyeron los valores aberrantes. Se comprobó la normalidad de la distribución y la homogeneidad de variancias. Se calculó la media aritmética ( $\bar{x}$ ), la desviación estándar ( $s$ ) y el coeficiente de variación ( $CV$ ) para cada una de las concentraciones estudiadas (13-15).

#### b. 1. Estudio de la linealidad

Se excluyeron los valores aberrantes, verificamos la normalidad de la distribución, calculamos la media aritmética, la desviación estándar y comprobamos la homogeneidad de las variancias. Se representaron gráficamente los datos obtenidos. Se ejecutó un análisis de regresión lineal.

#### b. 2. Estudio del límite de detección:

Se excluyeron los valores aberrantes, comprobamos la gaussianidad de la distribución, calculamos la media aritmética, la desviación estándar y las variancias para ambos especímenes. Una vez obtenidas ambas variancias, se comprobó la homogeneidad de las mismas. Finalmente se calculó el límite de detección, considerando solamente el error tipo I ( $\alpha = 0,01$ , para  $n=20$  y, 19 ( $n-1$ ) grados de libertad), aplicando la siguiente fórmula:

$$LD = X_{b\text{ media}} + K_{sb}$$

Siendo: LD, límite de detección;  $X_{b\text{ media}}$ , media de las determinaciones del blanco;  $s_b$ , desviación estándar del blanco; K, constante dependiente del número de determinaciones y del riesgo  $\alpha$  ( $K=2,539$ , para riesgo  $\alpha=1\%$  (0,01) y 19 grados de libertad).

#### b. 3. Estudio de la deriva

Se calculó la media de los triplicados hallados para cada hora (deriva intradiaria) y para cada uno de los tres días en que se procesaron las muestras (deriva interdiaria).

#### b. 4. Estudio de la contaminación entre especímenes

Se calculó la media de las determinaciones de  $B_1$  y  $B_3$ , y se compararon las medias de los valores obtenidos mediante la prueba t de Student.

El porcentaje de contaminación del espécimen de baja concentración por el de alta concentración se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$h^{\circ}(\%) = (B_{1\text{ media}} - B_{3\text{ media}} / B_{3\text{ media}}) \times 100$$

#### b. 5. Estudio de las interferencias endógenas

Para cada grupo de especímenes se eliminaron los datos aberrantes. Se calculó la media aritmética y la desviación estándar. Se comprobó la normalidad de la distribución y la homogeneidad de las variancias.

Se calculó la interferencia (d), como la diferencia entre la media aritmética obtenida del espécimen problema y la media aritmética obtenida del espécimen control. También se calculó el intervalo de confianza utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Intervalo de confianza, } 99\% = d \pm 2,99 (2 s^2 / 15)^{1/2}$$

Siendo  $s$  la desviación estándar intraserial.

En la cuantificación de la interferencia se aplicó un análisis de regresión para calcular la pendiente (b), la intersección (a), y el coeficiente de correlación (r) de la ecuación:

$$C_i = a + b \times I$$

Siendo  $C_i$  la concentración de calcio estudiada e I la concentración del interferente.

### b. 6. Estudio de la comparación de los valores de calcio obtenidos en ambos analizadores automáticos

Se calcularon los parámetros a y b de la recta de regresión, por el método de Deming, así como sus intervalos de confianza para un riesgo  $\alpha=0,05$ . Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, r.

## RESULTADOS

### a. Evaluación de la imprecisión

En la tabla I aparecen expresados los  $CV$  obtenidos para el calcio, para las dos concentraciones estudiadas y para los dos equipos.

El criterio de aceptabilidad elegido fue que la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los coeficientes de variación intra e interserial debe ser menor o igual a la mitad del coeficiente de variación biológico intraindividual obtenido de fuentes bibliográficas.

En nuestro caso, el criterio de aceptabilidad sólo se cumplió para el modular B en el nivel 2 durante los tres días.

#### b. 1. Estudio de la linealidad

En la figura 1 aparece, a modo de ejemplo, una de las representaciones gráficas del estudio de linealidad. Se representaron las concentraciones teóricas (x) frente a las concentraciones calculadas (y), y se trazó la bisectriz y la curva obtenida.

Se observa que la representación es lineal en el intervalo de concentraciones estudiado. Según el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (12), no se necesitarían pruebas adicionales.

#### b. 2. Estudio del límite de detección

El blanco de reacción utilizado en todos los casos fue el adecuado, ya que al comparar las variancias entre el espécimen de baja

Tabla I. Estudio de la imprecisión

|         |   |         | Imprecisión intraserial CV(%) |                        |                        | Imprecisión interserial CV (%) |
|---------|---|---------|-------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
|         |   |         | Día 1° Calcio (mmol/L)        | Día 2° Calcio (mmol/L) | Día 3° Calcio (mmol/L) |                                |
| Modular | A | Nivel 1 | 0,74                          | 0,72                   | 0,85                   | 2,29                           |
|         |   | Nivel 2 | 0,39                          | 0,52                   | 0,58                   | 2,04                           |
|         | B | Nivel 1 | 0,80                          | 0,63                   | 0,62                   | 2,09                           |
|         |   | Nivel 2 | 0,51                          | 0,61                   | 0,71                   | 0,98                           |

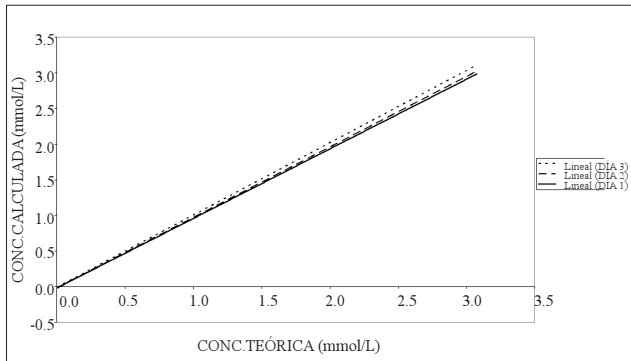


Figura 1. Estudio de la linealidad del calcio para el modular B.

concentración y el blanco, no se observaron diferencias significativas ( $P > 0,05$ ). El intervalo de linealidad teórico para el calcio es de 0,05-5,00 mmol/L. El criterio de aceptación será que el límite de detección sea inferior o igual al límite inferior teórico de linealidad. El límite de detección para un riesgo  $\alpha = 1\%$ , fue de 0,08 mmol/L en el modular A, superior al límite inferior teórico de linealidad; y de 0,05 mmol/L en el modular B, igual al límite inferior teórico de linealidad.

**b. 3. Estudio de la deriva**

En las figuras 2 y 3 aparecen representadas las medias obtenidas para el calcio a las dos concentraciones estudiadas en función del tiempo transcurrido desde la calibración, para el modular A. En el eje de ordenadas se representa la media, y en el eje de abscisas el tiempo en horas (deriva intradiaria) y los días (deriva interdiaria).

El criterio de aceptabilidad es que la diferencia entre la media del primer triplicado y cualquiera de las siguientes, debe ser inferior o igual a dos veces la desviación estándar analítica total.

La deriva interdiaria cumplió el criterio de aceptabilidad los tres días para los dos equipos. Pero ninguno de los equipos cumplió este criterio para la deriva intradiaria durante toda la jornada de trabajo (cinco horas).

**b. 4. Estudio de la contaminación entre especímenes**

El efecto contaminante expresado como porcentaje, debe ser inferior a dos veces el coeficiente de variación intraserial para la concentración estudiada. En nuestro caso este efecto fue de 0,00% para el modular A, y de 0,60% para el modular B.

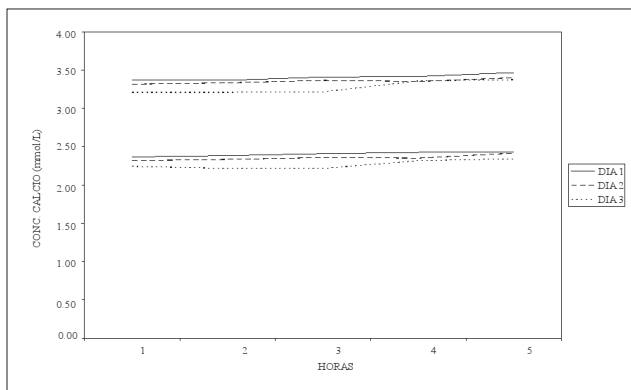


Figura 2. Estudio de la deriva intradía para el modular A.

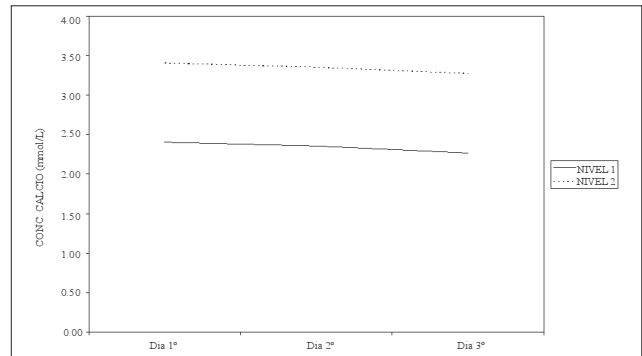


Figura 3. Estudio de la deriva interdiaria para el modular A.

De los dos equipos estudiados, sólo en el modular B se observaron diferencias estadísticamente significativas, y por tanto, efecto contaminante. Sin embargo, el porcentaje hallado en este caso, fue inferior a dos veces el coeficiente de variación intraserial para la concentración estudiada.

Por tanto, no podemos considerar que para el calcio exista efecto contaminante significativo en ninguno de los dos equipos.

**b. 5. Estudio de las interferencias endógenas**

En los dos equipos se observó la existencia de interferencia estadísticamente significativa de valor d, pues el intervalo de confianza no incluía al cero. Por tanto, se prosiguió con el estudio de cuantificación.

En las figuras 4 y 5 se representan los resultados de la cuantificación de la interferencia por hemoglobina y triglicérido para el modular B, para una concentración de decisión clínica de calcio de 2,5 mmol/L. La interferencia analítica se describe mediante la pendiente de la recta de regresión, siendo el signo de la misma positivo para una interferencia positiva y negativo en caso contrario.

**b. 6. Estudio de la comparación de los valores de calcio obtenidos en ambos analizadores automáticos**

En la tabla II aparecen los valores de a y b obtenidos, así como sus intervalos de confianza al 95%. No se observaron diferencias sistemáticas proporcionales entre los dos equipos. El intervalo de confianza de la pendiente (b) contiene el valor 1. Tampoco se observan diferencias sistemáticas constantes. El intervalo de confianza de la ordenada en el origen (a), contiene el valor cero. El coeficiente de correlación fue de 0,820.

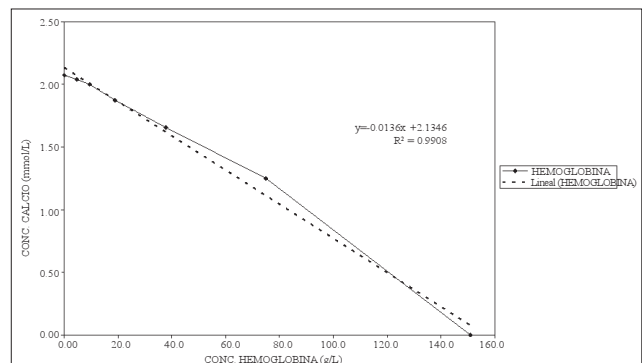
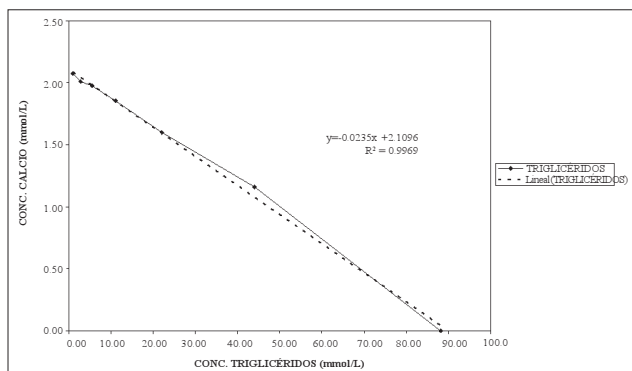


Figura 4. Estudio de la cuantificación de la interferencia causada por la hemoglobina para el modular B.



**Figura 5.** Estudio de la cuantificación de la interferencia causada por triglicérido para el modular B.

**Tabla II.** Estudio de comparación

| Parámetro | Estimación | 95% CI     | r     |
|-----------|------------|------------|-------|
| b         | 0,89       | 0,73;1,057 | 0,820 |
| a         | 0,23       | -0,15;0,62 |       |

## DISCUSIÓN

La evaluación de una técnica puede obedecer a múltiples causas. En nuestro caso, fue con la intención de conocer si los valores que estábamos obteniendo de calcio sérico eran correctos, puesto que en los últimos meses habíamos detectado muchos valores elevados. Decidimos realizar un estudio retrospectivo de los valores de calcio sérico en nuestra población durante el último año, y compararlo con otros estudios (2-4).

Considerando como hipercalcemia los valores superiores a 2,7 mmol/L, la prevalencia que encontramos en la población que atiende nuestro hospital procedente de centros periféricos varió entre un 0,24-1,31%, superior a la encontrada en bibliografía, que fue de 0,05-0,60% (2-4). Si bien, nuestros resultados habría que valorarlos con precaución, pues debemos tener en cuenta que los valores de calcio sérico no se corrigieron en presencia de modificaciones en las proteínas séricas.

Consideramos importante realizar la evaluación del calcio sérico en los equipos disponibles en nuestro laboratorio, y así averiguar si realmente existía algún problema analítico o extranalítico que estaba causando resultados elevados de calcio. A continuación pasamos a discutir cada uno de los estudios realizados.

El coeficiente de variación intraserial para el calcio varió entre 0,39-0,85%, y el interserial entre 0,98-2,09%, según el equipo y el control utilizado. Lo cual coincide con los coeficientes de variación encontrados en la bibliografía (16-23) que varían entre 0,5-1,5% para el coeficiente de variación intraserial, y entre 1,2-3,1% para el coeficiente de variación interserial.

Sin embargo, teniendo en cuenta los criterios de aceptabilidad para la imprecisión y exactitud, estos no se cumplieron siempre. Vimos que ocurría algo similar en otras evaluaciones realizadas. En parte se explica porque los valores de calcio varían mucho de un individuo a otro (índice de heterogeneidad de 1,47). Siendo el coeficiente de variación biológico intraindividual para el calcio de 1,0-2,6 según distintos estudios considerados (24-33).

En nuestro caso sólo se cumplieron los objetivos de calidad deseables para el modular B y el nivel 2 de control. Por tanto,

parecían afectarse más los valores de calcio bajos (nivel 1) que los elevados (nivel 2). Según la bibliografía para el calcio se recomienda la calibración a dos puntos con un estándar con valor bajo de calcio, puesto que a valores bajos es más difícil mantener la linealidad (34).

El estudio de linealidad para el calcio fue bueno en los dos equipos al igual que se observa en otros estudios (16-18). El límite de detección para el calcio sólo resultó inferior al límite teórico de linealidad en el modular B. La deriva interdiaria fue buena para los dos modulares, pero la deriva intradiaria no se cumplió en ningún caso. Por tanto, aunque las condiciones de frecuencia y las características de la calibración son correctas entre días, habría que cambiar la frecuencia de la calibración intradiaria para el calcio.

Para el procedimiento estudiado en el modular A no existe contaminación entre los valores evaluados puesto que no se observaron diferencias significativas. Para el modular B aunque sí se detectaron diferencias significativas ( $P < 0,05$ ), el efecto contaminante  $h$  calculado fue de 0,6%, inferior a dos veces el coeficiente de variación intraserial obtenido para el nivel de concentración estudiado. Por tanto, no existe en ninguno de los dos casos contaminación entre especímenes.

Tanto para el modular A como para el B y para una concentración de calcio ( $x_c$ ) de 2,50 mmol/L, la interferencia causada por 8,15 g/L de hemoglobina es de 0,062 mmol/L cuyo intervalo de confianza no incluye al cero, por tanto es estadísticamente significativa; y es también analíticamente significativa ya que es superior al límite considerado de 0,06 mmol/L (la desviación estándar intraserial fue de 0,02 mmol/L,  $3s = 0,06$  mmol/L) y asimismo esta interferencia es clínicamente significativa ya que es superior al límite considerado de 0,027 mmol/L (donde el coeficiente de variación biológico intraindividual máximo es  $CV_{bi} = 2,6\%$ ,  $(x_c \cdot CV_{bi} / 2 \cdot 100) = 0,027$  mmol/L).

Del mismo modo, la interferencia causada por 5,03 mmol/L de triglicérido es de 0,193 mmol/L (para el modular A) y 0,177 mmol/L (para el modular B), en ambos casos positiva estadística, analítica y clínicamente significativa.

Después de determinar la existencia de una interferencia estadísticamente significativa, se estableció la relación que puede existir entre la cuantía de la interferencia y la concentración del interferente. Tras realizar la representación gráfica de la cuantificación de la interferencia se comprueba que en todos los casos es lineal y se ajusta a los datos experimentales. La interferencia analítica se describe mediante la pendiente (b) de la recta de regresión. Siendo en todos los casos indicativa de una interferencia negativa. En la bibliografía se han encontrado resultados contradictorios, según algunos estudios sí que existen interferencias, pero según otros no (16-17,35-37).

En el estudio de comparación de los resultados obtenidos para el calcio en los dos equipos utilizados en nuestro laboratorio, se comprobó que no existían diferencias, obteniéndose un coeficiente de correlación de 0,820.

Tras completar este estudio se realizaron algunas modificaciones que parecen haber mejorado nuestros resultados. En los dos últimos meses la prevalencia de hipercalcemia en la población procedente de centros periféricos ha sido de 0,00-0,15%. Por otra parte, los resultados de los controles de calidad externos se ajustan a nuestros objetivos de calidad. Las modificaciones realizadas fueron:

- Aumentar la frecuencia de calibración respecto a la especificada en el manual de la técnica, procediéndose a realizar una calibración a dos puntos para cada jornada de trabajo.

- Revalorar el calibrador utilizado, la casa comercial fue la encargada de llevar a cabo esta revaloración.
- Subsanan la falta de suministro de agua, con el aumento de la capacidad del depósito que proporciona al laboratorio.
- Por último, se está trabajando en mejorar los sistemas de desionización para mejorar la calidad del agua.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pesce AJ, Kaplan LA. Química clínica métodos. 1º ed., 1990.
2. Aishah AB, Foo YN. A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malaysia* 1995; 50:246-9.
3. Wakamoto Y, Aramaki T, Okuda M, Kunitsugu I, Takita S, Kobayakawa S et al. Comparison of serum concentrations of trace elements in healthy free-living and hospitalized oldest-old. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2002; 49:106-13.
4. Carnevale V, Pipino M, Antonacci M, Checchia C, D' Alessandro V, Errico M, et al. Prevalence of hypercalcemia in hospitalised patients: effects of "correction" for serum albumin values. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:15-7.
5. Serrano I, Jiménez L, Quesada M, Calderón de la Barca JM, Montero JF. Trastornos del Metabolismo del Calcio. En: Jiménez L, Montero JF, editores. *Protocolos de actuación en Medicina de Urgencias. Hospital "Reina Sofía" de Córdoba*. Madrid: Harcourt Brace; 1996. pp. 263-6.
6. Yagüe R, Pastor C, Medina P. Alteraciones del Metabolismo del Calcio, Fósforo y Magnesio. En: Carnevale D, Medina P, Pastor C, Sánchez MD, Satué JA et al, editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital "12 de Octubre"*. 3ª ed. Madrid: 1994. pp. 593-02.
7. Potts JT. Enfermedades de las Glándulas Paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. 14ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 1998. p. 2534-57.
8. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 4ª ed., 2003.
9. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Instrumentación. Selección y evaluación de sistemas analíticos. Barcelona: SEQC, 1994.
10. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Interferencias Analíticas en Química Clínica. Barcelona: SEQC, 1995.
11. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Instrumentación. Criterios para la evaluación de la practicabilidad. *Química Clínica* 1993; 12:102-5.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods; Proposed Guideline. NCCLS document EP6-P6. Vilanova, Pa.: NCCLS, 1986.
13. Ricos C, Argilaga R, Guasch E, Schwartz S. Estudio a largo plazo del error analítico en un laboratorio automatizado. *Revista de Diagnóstico biológico* 1985; 34:349-59.
14. Sarandeses Lizarazu A. Evaluación de los coeficientes de precisión, exactitud y análisis, límites de detección, linealidad y costos en el analizador Hitachi-705. *Revista de Diagnóstico biológico* 1985; 34: 121-6.
15. Sebastián-Gámbaro MA, Lirón-Hernández FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and Inter-Individual Biological Variability Data Bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:845-52.
16. Sage GW, LeFever D, Henry JB. Evaluation of the revised serum calcium procedure used with the Du Pont automatic clinical analyzer. *Clin Chem* 1975; 21:850.
17. Hartmann AE, Lewis LR. Evaluation of the ASTRA o-cresolphthalein complexone calcium method. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:182-7.
18. Koupparis MA, Diamandis EP, Malmstadt HV. Total calcium and magnesium determined in serum with an automated stopped-flow analyzer. *Clin Chem* 1982; 28:2149-52.
19. Cobo MJ, Bayon C, Mirabent E, Cortes M, Fernández Pardo E, González Landa JM. Evaluación del autoanalizador Cobas Mira S. *Análisis Clínicos* 1991; 16:191-9.
20. Fernández Pardo E, Chaves F, Bayon C, González Landa J, Cortes M. Evaluación del autoanalizador Hitachi 737. *Análisis Clínicos* 1989; 14:149-54.
21. Evaluation methods in laboratory medicine [Haeckel R]. *VCH* 1993; 185-201.
22. Vidal E, Sarandeses A, Areses J. Evaluación del autoanalizador RA-1000. Estudio de seis técnicas cinéticas. *Revista de Diagnóstico biológico* 1988; 37:5-8.
23. Ross JW. Evaluation of precision. En: Werner M, ed. *Handbook of clinical chemistry*. Vol. 1. Boca Raton, FL: CRC Press 1982:391-422.
24. 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; 19:219-36.
25. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 27:409-37.
26. SEQC. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Comisión de Calidad Analítica. Aplicabilidad de los datos de variación biológica. 1. Especificaciones de la calidad analítica. *Quim Clin* 2001; 20:450-6.
27. Eckfeldt J, Chambless LJ, Shen Y. Short-term, Within-Person Variability in Clinician Chemistry test results. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:496-500.
28. Fraser CG, Cummings Steven T, Wilkinson Stephen P, Neville Ronald G, Knox James DE, Ho Olga et al. Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem* 1989; 35:783-6.
29. Juan-Pereira L. Variabilitat biològica intraindividual de les magnituds bioquímiques. Aplicacions clíniques. Doctoral Thesis, Barcelona University 1989.
30. Young DS, Harris EK and Cotlove E. Biological and Analytic Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects. *Clin Chem* 1971; 17:403-10.
31. Fraser CG, PhD, FAACB. The Application of Theoretical Goals Based on Biological Variation Data in Proficiency Testing. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:404-15.
32. Fraser CG, PhD, FAACB. Biological Variation in Clinical Chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:916-23.
33. Skenzel LP, Barnett RN, Plat R. Medical useful criteria for analytical performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1995; 83:200-5.
34. Corns CM, Ludman CJ. Some observations on the nature of the calcium-cresolphthalein complexone reaction and its relevance to the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* 1987; 24:345-51.
35. Corns CM. Interference by haemoglobin with the cresolphthalein complexone method for serum calcium measurement. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:152-5.
36. Chan KM, Arriaga C, Landt M, Smith CH, Ng RH. Interference by hemolysis with various methods for total calcium and its correction by trichloroacetic acid precipitation. *Clin Chem* 1983; 29:1497-500.
37. Castañó Vidriales JL. Estudio de las interferencias analíticas endógenas en química clínica. *Química Clínica* 1994; 13:84-92.

### Correspondencia

Dra. Sara Esteve Poblador.  
 Área de Diagnóstico Biológico.  
 Hospital de La Ribera Ctra. de Corbera, km. 1  
 46600 Alzira (Valencia).  
 Tel.: 962 458 292 Ext. 7598  
 Fax.: 962 458 151  
 sesteve@hospital-ribera.com