

Evaluación externa de la calidad en la determinación de glucosa y creatinina en laboratorios clínicos de Mérida - Venezuela

CESAR RAMÍREZ, LUÍS MOLINA, ELYMAR RODRÍGUEZ, LENYS BUELA¹,
AIDA LORENTE¹, NORYS RODRÍGUEZ¹

*Grupo de Investigación en Aseguramiento de la Calidad y Análisis Clínicos¹.
Departamento de Bioanálisis Clínico. Facultad de Farmacia y Bioanálisis.
Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. giacac@ula.ve¹.*

Recibido Mayo 2006 - Aceptado Diciembre 2006

RESUMEN

Para evaluar el desempeño analítico en la determinación de glucosa y creatinina en 14 laboratorios de Mérida-Venezuela, se distribuyó quincenal y aleatoriamente dos sueros controles comerciales (CN y CA), efectuándose 3 determinaciones de cada analito por suero control. Con los resultados de los laboratorios se evaluó la precisión intralaboratorio e interlaboratorio mediante el coeficiente de variación, y la exactitud intra e interensayo mediante el desvío relativo porcentual. En la determinación de glucosa disminuyó la imprecisión interlaboratorio y 50% de los laboratorios obtuvo exactitud y precisión interensayo; pero, menos de 36% para creatinina. Se concluyó que no es factible la transferibilidad de resultados entre los laboratorios y que éstos deben mejorar su desempeño analítico en las determinaciones evaluadas.

PALABRAS CLAVES

Valor de consenso, precisión, exactitud, transferibilidad.

ABSTRACT

In order to evaluate the analytical performance in the glucose and creatinine determination of 14 clinical laboratories from Mérida-Venezuela, two commercial control sera (CN and CA) were distributed, at random and every fifteen days to taking place 3 determinations of each analyte by serum control. With the results of the laboratories the precision intra-laboratory and inter-laboratory were evaluated through the variation coefficient, and the intra- and inter-assay accuracy were determined through the percent relative

deviation. In the glucose determination, the inter-laboratory imprecision decreased and 50% of the laboratories obtained inter-assay accuracy and precision; but, less than 36% for creatinine. It was concluded that it is not possible to transfer results among the laboratories and these must improve their analytical performance in the determinations evaluated.

INTRODUCCIÓN

Los análisis que se efectúan en el laboratorio clínico son cada vez más importantes para el diagnóstico clínico y seguimiento de las patologías (Toumi et al., 2004), estando la calidad de los mismos en relación directa con su utilidad y relación costo-beneficio (Fares et al., 2005). De allí que, es necesario el control de la calidad analítica, la cual se basa en la evaluación de la precisión y la exactitud, mediante un control de calidad interno (CCI) y la evaluación externa de la calidad (EEC), respectivamente (Rodríguez, 2005).

La EEC se inicia en 1947 con el trabajo de Belk y Sunderman (Libeer et al., 1996); es aplicada por un ente gubernamental, profesional o comercial externo al laboratorio (Boquet et al., 1996; Gella, 1998) con la finalidad de evaluar la exactitud y establecer la transferibilidad de los resultados (Gella, 1998; Guarache y Rodríguez, 2003), poner de manifiesto los errores relativos y la variabilidad de las distintas técnicas utilizadas, así como determinar los métodos más exactos y precisos disponibles (Gella, 1998; Libeer, 2001). La misma tiene una amplia trayectoria (Libeer, 2001) y su establecimiento en cada país de Latinoamérica ha sido considerado el eje de las actividades desarrolladas para la mejoría continua de la calidad en los laboratorios de la región (Mazziotta et al., 1998). Así, se organizó una EEC entre Bolivia, Chile, Uruguay, República Dominicana, Argentina y Paraguay,

utilizando materiales de control en dos niveles de concentración y calculando el coeficiente de variación interlaboratorial, lo cual reveló resultados satisfactorios en cuanto a la precisión para los laboratorios de los países participantes (Mazziotta et al., 1998).

En Venezuela, el laboratorio Central del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (actualmente Ministerio de Salud) inició en 1977 la EEC en Bioquímica Clínica con glucosa, urea y creatinina, enviando sueros controles "ciegos" a laboratorios dependientes del mismo, se extendió posteriormente a otros analitos y laboratorios; pero, obteniendo un bajo porcentaje de respuestas durante los años de su aplicación y revelando la poca utilización de los sistemas de control de calidad en los laboratorios de las diversas regiones del país (MSAS, 1992; Guarache y Rodríguez, 2003).

Una de estas regiones es la ciudad de Mérida, donde se plantea la necesidad de un diagnóstico de la calidad de los resultados en las diferentes áreas del laboratorio clínico, siendo muy importante el área de química clínica y, dentro de ella, los analitos glucosa y creatinina. Así, el objetivo del presente trabajo es el de aplicar una EEC en la determinación de estos analitos en un grupo de Laboratorios Clínicos de la ciudad de Mérida a fin de realizar un diagnóstico del desempeño analítico interlaboratorial.

MATERIALES Y METODOS

Para llevar a cabo el objetivo propuesto, se tomó como referencia los fundamentos establecidos por la Internacional Federation of Clinical Chemistry (IFCC) (Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica, 1998).

Se seleccionó al azar un grupo de 14 laboratorios de la ciudad de Mérida-Venezuela y a través de un formato de recolección de datos, estos laboratorios informaron al evaluador el volumen de muestra, instrumentos de medición y métodos empleados en la determinación de glucosa y creatinina. El evaluador proporcionó un código de confidencialidad a cada uno de ellos y con los datos aportados se procedió a la selección, preparación y distribución de los materiales de control empleados en la evaluación.

Así, se distribuyeron 2 sueros controles comerciales SERO valorados por su fabricante: CN (Lote N° FE0056, Seronorm TM Human) y CA (Lote N° 70417 X, Y, Z, Autonorm TM Human H). Estos fueron reconstituidos el mismo día que se entregaron a los laboratorios, según las indicaciones del fabricante y condiciones de preservación.

Estos materiales se acompañaron de una hoja de reporte y una hoja de instrucciones que el analista debía tener presente en el momento de realizar el análisis

de las mismas. La distribución se efectuó cada quince días y en forma aleatoria; efectuándose un total de 3 determinaciones para cada uno, utilizando el método glucosa oxidasa-peroxidasa y Jaffé cinético para las determinaciones de glucosa y creatinina, respectivamente, utilizando distintos instrumentos para la medición.

Con los resultados informados por los laboratorios, en el laboratorio de Bioquímica Clínica de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, se calculó la media (VO) y desviación estándar (DE) para cada control y, con ellos, la precisión interensayo de cada laboratorio (intralaboratorio) mediante el coeficiente de variación ($CV = (DE/VO) \times 100$). Mientras que la precisión interlaboratorio fue determinada para cada envío empleando el CV, utilizando como VO y DE, los obtenidos con los resultados de los 14 laboratorios participantes.

Para la determinación de la exactitud se determinó previamente el valor de consenso (VE) de cada suero control. El mismo se obtuvo con la media del total de valores aportados por los laboratorios, exceptuando aquellos que excedían a las tres DE (Guarache y Rodríguez, 2001; Fundación Bioquímica Argentina, 2005). De esta manera, la exactitud intralaboratorio se evaluó con el Desvío Relativo Porcentual ($DRP = ((VE-VO) \times 100) / VE$) (Fundación Bioquímica Argentina, 2005); empleando como VE el valor de consenso y como VO el resultado de cada determinación para el intraensayo y la media de las tres determinaciones para el interensayo.

Se consideró como exactitud valores de DRP inferiores o iguales a 10% para glucosa y 15% para creatinina, de acuerdo a los criterios de aceptabilidad del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (2005) y como precisión intralaboratorio un CV inferior o igual a 5,6% para glucosa y 6,3% para creatinina (Boquet et al., 1996).

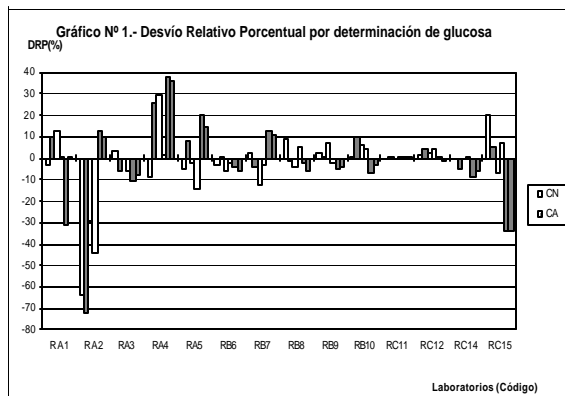
Los resultados de cada evaluación fueron enviados a los laboratorios bajo estricta confidencialidad, mediante la utilización de códigos asignados a los mismos para todo el proceso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Gráfica N° 1 muestra los DRP de los laboratorios en la determinación de Glucosa en el control normal (CN) y anormal (CA), pudiendo apreciarse que no existe un comportamiento uniforme entre ellos para ambos controles, lo cual refleja que no hubo errores inherentes a los materiales de control y al método analítico, sino el comportamiento de cada uno de los laboratorios.

El hecho de que los laboratorios no presenten disminución progresiva de sus DRP, indica que no

hubo mejoras en su exactitud, pero el presentar valores positivos y negativos en los mismos indica que no presentan errores sistemáticos constantes (Gella, 1998) en la determinación.



DRP: Desvío Relativo Porcentual; CN: Control Normal; CA: Control Anormal

Por otra parte, puede observarse en la Tabla N° 1 que el 57,14% de los laboratorios para CN y 50% para CA obtuvo exactitud en las tres determinaciones de cada control y 50% de dichos laboratorios obtuvo exactitud en el total de las determinaciones, al aportar valores de DRP inferiores a un 10%, lo cual indicaría un desempeño analítico mejor al esperado en una primera etapa de cualquier EEC.

TABLA 1

Porcentaje de laboratorios según el número de determinaciones de glucosa con DRP aceptable

| Determinaciones con DRP Aceptable | Porcentaje (%) de Laboratorios | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|
| | AMBOS CONTROLES | CONTROL NORMAL | CONTROL ANORMAL |
| 0 | 0 | 7,14 | 7,14 |
| 1 | 14,29 | 0 | 35,71 |
| 2 | 0 | 35,71 | 7,14 |
| 3 | 28,57 | 57,14 | 50 |
| 4 | 0 | - | - |
| 5 | 7,14 | - | - |
| 6 | 50 | - | - |

La menor imprecisión interlaboratorial se reflejó en la tercera determinación en ambos controles, con un 12,5% para CN y 15,7% para CA (Tabla N° 2), valores que resultan superiores a los reportados por Mazziotta et al (1998) en el PEEC latinoamericano de 1992 a 1997 y por Guarache y Rodríguez (2003) en otra región venezolana. Esto es atribuible a la falta de

participación en EEC e indicativo de que no es factible la transferibilidad de resultados para glucosa entre los laboratorios; sin embargo, a pesar de que por envío no se presentaron mejoras (sino fluctuaciones), es notorio que ésta si se observa en los resultados por suero control; ya que disminuye de 32% a 12,5% para el CN y de 21,4% a 15,7% para el CA.

TABLA 2

Desempeño interlaboratorio por determinación de glucosa

| Envío | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) | % L |
|--------|-------------------|-------|-------|--------|-------|
| 1 (CN) | 74,5 | 24,0 | 32,3 | 2,72 | 85,71 |
| 2 (CA) | 246 | 52,4 | 21,4 | -1,6 | 78,57 |
| 3 (CN) | 76,9 | 10,1 | 13,12 | -0,3 | 78,57 |
| 4 (CN) | 79,0 | 9,9 | 12,5 | -3,2 | 85,71 |
| 5 (CA) | 246 | 45,4 | 18,5 | -1,4 | 50 |
| 6 (CA) | 241 | 37,5 | 15,7 | 0,4 | 71,43 |

1,2,3,4,5,6= N° del envío; CN, CA: control correspondiente= Normal y Anormal; \bar{x} : Media interlaboratorio; CV: Coeficiente de Variación; DRP: Desvío Relativo Porcentual; %L: Porcentaje de laboratorios con DRP aceptable.

Al observar los resultados interensayo de cada laboratorio (Tabla N° 3), puede observarse que a pesar de que un alto porcentaje de estos obtiene un DRP aceptable para el CN y el CA, solo el 50% de laboratorios obtuvo precisión y exactitud para ambos controles, lo cual es indicativo de un sesgo estadístico en los resultados de los laboratorios restantes; siendo significativo que sean coincidentes los laboratorios en lograr confiabilidad para ambos controles, excepto el RB8 que solo la obtiene en el nivel anormal (por fallar en la precisión del CN) y, sin embargo, tal como se aprecia en la Gráfica N° 2, los valores de CN y CA para el 71,43% de los laboratorios se encuentran en el cuadrado correspondiente a $\pm 2DE$ y el 60% de estos (42,86% del total) se ubica en $\pm 1DE$, no mostrando resultados en las zonas de error sistemático ni aleatorio (Fundación Bioquímica Argentina 2.003), salvo los que exceden $\pm 3DE$

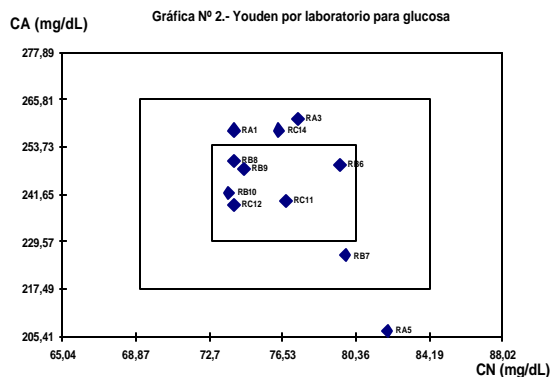
Esto refuerza la importancia de evaluar en conjunto la precisión y exactitud (Rodríguez, 2005) y la necesidad de mejorar el control de calidad interno en los laboratorios participantes. Sin embargo, estos valores resultan superiores a los reportados por Guarache y Rodríguez (2003) en un estudio similar en la ciudad de Cumaná, el cual mostró un 45% y 27% de laboratorios con precisión y exactitud satisfactorias para sus CN y CA, respectivamente.

TABLA 3
Desempeño interensayo de glucosa

| LABORATORIO | CONTROL NORMAL | | | | CONTROL ANORMAL | | | |
|---------------------------|-------------------|-------|--------------|--------------|-------------------|-------|--------------|--------------|
| | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) |
| RA1 | 74,0 | 6,2 | 8,4 | 3,3 | 258 | 52,4 | 20,3 | -6,8 |
| RA2 | 111,5 | 13,3 | 11,9 | -45,7 | 282 | 115,3 | 40,9 | -16,6 |
| RA3 | 77,3 | 3,5 | 4,5 | -1,1 | 261 | 6,5 | 2,3 | -8,1 |
| RA4 | 70,7 | 15,0 | 21,2 | 7,7 | 161 | 16,6 | 10,3 | 33,4 |
| RA5 | 82,0 | 4,9 | 5,9 | -7,1 | 207 | 14,3 | 6,9 | 14,2 |
| RB6 | 79,5 | 1,5 | 1,9 | -3,8 | 249 | 8,6 | 3,5 | -2,9 |
| RB7 | 79,8 | 6,1 | 7,6 | -4,3 | 226 | 22,1 | 9,8 | 6,4 |
| RB8 | 74 | 5,3 | 7,2 | 3,3 | 250 | 5,7 | 2,3 | -3,3 |
| RB9 | 74,5 | 3,4 | 4,5 | 2,7 | 248 | 7,2 | 2,9 | -2,7 |
| RB10 | 73,7 | 2,2 | 3,0 | 3,7 | 242 | 20,5 | 8,5 | 9,7 |
| RC11 | 76,7 | 0,6 | 0,8 | -0,2 | 240 | 0,6 | 0,2 | 0,8 |
| RC12 | 74,0 | 1,0 | 1,3 | 3,3 | 239 | 6,8 | 2,9 | 1,22 |
| RC14 | 76,3 | 0,5 | 0,6 | 0,3 | 258 | 4,6 | 1,8 | -6,6 |
| RC15 | 71,3 | 10,5 | 14,7 | 6,8 | 293 | 55,4 | 18,9 | -21,3 |
| INTERLABORATORIO | 78,2 | 10,1 | 12,9 | -2,0 | 244 | 31,8 | 13,1 | -0,9 |
| % LABORATORIOS ACEPTABLE* | - | - | 50,00 | 92,85 | - | - | 50,00 | 78,57 |
| | | | 50,00 | | | | 50,00 | |
| | 42,86 | | | | | | | |

*Laboratorios con CV = 5,6% y/o DRP = 10%

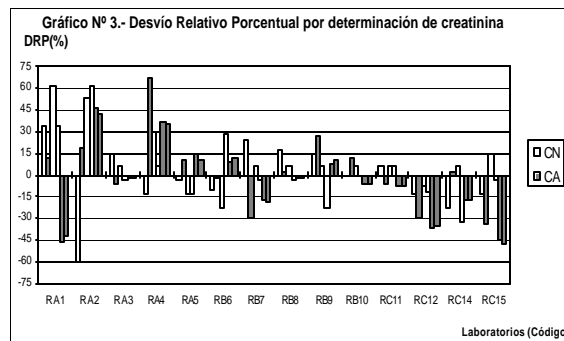
\bar{x} : Media; DE(±): desviación estándar; CV(%): Coeficiente de Variación; DRP(%): Desvío Relativo Porcentual.



En la Gráfica Nº 3 se muestran los resultados obtenidos en la evaluación de la exactitud intralaboratorio en la determinación de Creatinina en el CN y CA; encontrándose que, salvo el laboratorio RC12, cuyos resultados estuvieron por encima del valor esperado (y por tanto sus DRP son negativos y reflejan la presencia de error sistemático), los laboratorios no muestran comportamiento uniforme entre sí ni mejoría continua de los mismos.

Paralelamente, la exactitud en la determinación de creatinina solo fue satisfactoria para las tres

determinaciones en un 35,71% y 42,85% para el CN y CA, respectivamente, (Tabla Nº 4) y solo un 21,43% fue exacto en el total de las determinaciones efectuadas, siendo este un porcentaje bastante inferior (menor a la mitad) al encontrado en la determinación de glucosa, a pesar de que el límite de exigencia del DRP es mayor (15%). Esto indica que los laboratorios presentan un desempeño de menor calidad para creatinina, lo cual posiblemente se vea influenciado por el orden de magnitud de este analito, pues en cantidades menores las diferencias porcentuales se magnifican (Rodríguez et al., 2001).



DRP: Desvío Relativo Porcentual; CN: Control Normal; CA: Control Anormal

TABLA 4

Porcentaje de laboratorios según el número de determinaciones de creatinina con DRP aceptable

| Determinaciones con DRP Aceptable | Porcentaje (%) de Laboratorios | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|
| | AMBOS CONTROLES | CONTROL NORMAL | CONTROL ANORMAL |
| 0 | 7,14 | 14,29 | 35,71 |
| 1 | 7,14 | 14,29 | 14,29 |
| 2 | 28,57 | 35,71 | 7,14 |
| 3 | 14,29 | 35,71 | 42,85 |
| 4 | 7,14 | - | - |
| 5 | 14,29 | - | - |
| 6 | 21,43 | - | - |

Por otra parte, en los resultados interlaboratorio para creatinina (Tabla N° 5), salvo en la primera determinación, la imprecisión interlaboratorial se mantuvo entre 25% y 27%, no mostrando mejoría en las mismas. Estos resultados difieren a los reportados por Guarache y Rodríguez (2003) en la ciudad de Cumaná y por Mazziotta et al (1998) en el PEEC latinoamericano de 1992 a 1997 en la mayoría de los países. Esto indica la necesidad de armonización entre los laboratorios, la cual solo es posible si se mantiene la participación en un programa de evaluación externa de la calidad (Gella, 1998; Rodríguez, 2005).

TABLA 5

Desempeño interlaboratorio por determinación de creatinina

| Envío | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) | % L |
|--------|-------------------|-------|-------|--------|-------|
| 1 (CN) | 1,08 | 0,25 | 23,2 | -1,9 | 50,00 |
| 2 (CA) | 0,94 | 0,25 | 26,1 | 11,3 | 50,00 |
| 3 (CN) | 1,02 | 0,26 | 25,0 | 3,8 | 64,29 |
| 4 (CN) | 4,64 | 1,24 | 26,7 | 3,1 | 64,29 |
| 5 (CA) | 5,02 | 1,30 | 25,9 | -4,8 | 42,86 |
| 6 (CA) | 5,03 | 1,27 | 25,2 | -5,0 | 42,86 |

1,2,3,4,5,6= N° del envío; CN, CA: control correspondiente= Normal y Anormal;

\bar{x} : Media interlaboratorio; CV: Coeficiente de Variación; DRP: Desvío Relativo Porcentual; %L: Porcentaje de laboratorios con DRP aceptable.

En los resultados del interensayo (Tabla N° 6) se observa un bajo porcentaje de laboratorios que logran confiabilidad intralaboratorio, siendo aún menor que para glucosa el número de laboratorios que logra precisión y exactitud para ambos controles; indicando que los laboratorios clínicos no ejercen un adecuado control de calidad interno para creatinina. Estos resultados concuerdan con los reportados por Guarache y Rodríguez (2003) en los laboratorios de Cumaná; pero resultan inferiores a los obtenidos con la Gráfica de Youden (Gráfica N° 4) en la cual el porcentaje de laboratorios con resultados dentro de

TABLA 6

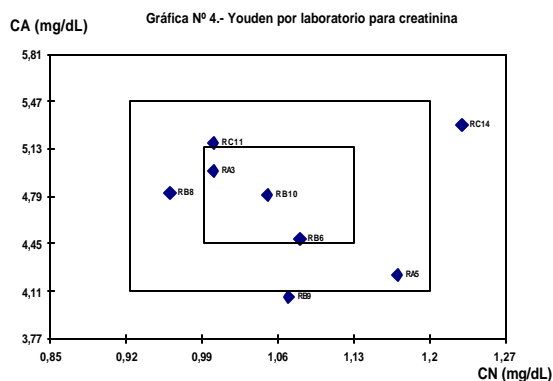
Desempeño interensayo de creatinina

| LABORATORIO | CONTROL NORMAL | | | | CONTROL ANORMAL | | | |
|---------------------------|-------------------|-------|-------|--------|-------------------|-------|-------|--------|
| | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) | \bar{x} (mg/dL) | DE(±) | CV(%) | DRP(%) |
| RA1 | 0,6 | 0,17 | 28,9 | 43,4 | 6 | 1,56 | 26 | -25,3 |
| RA2 | 0,87 | 0,72 | 83,5 | 17,9 | 3,10 | 0,70 | 22,6 | 35,3 |
| RA3 | 1,00 | 0,10 | 10,0 | 5,7 | 4,97 | 0,12 | 2,3 | -3,8 |
| RA4 | 0,98 | 0,23 | 22,9 | 7,6 | 2,57 | 0,83 | 32,5 | 46,4 |
| RA5 | 1,17 | 0,06 | 5,0 | 10,4 | 4,23 | 0,12 | 2,7 | 10,3 |
| RB6 | 1,08 | 0,28 | 25,6 | 1,89 | 4,49 | 0,32 | 7,0 | 6,3 |
| RB7 | 0,97 | 0,15 | 15,8 | 8,5 | 5,83 | 0,32 | 5,51 | -21,71 |
| RB8 | 0,96 | 0,07 | 7,3 | 9,4 | 4,82 | 0,11 | 2,3 | -0,6 |
| RB9 | 1,07 | 0,21 | 19,5 | -0,9 | 4,07 | 0,49 | 12,1 | 15,0 |
| RB10 | 1,05 | 0,04 | 3,9 | 0,9 | 4,80 | 0,52 | 10,8 | -0,2 |
| RC11 | 1,00 | 0,00 | 0,0 | 5,7 | 5,17 | 0,06 | 1,1 | -7,9 |
| RC12 | 1,17 | 0,03 | 2,6 | -10,4 | 6,4 | 0,2 | 3,1 | -33,6 |
| RC14 | 1,23 | 0,21 | 16,9 | 16,0 | 5,30 | 0,52 | 9,8 | -10,7 |
| RC15 | 1,07 | 0,15 | 14,3 | -0,9 | 6,80 | 0,36 | 5,3 | 42,0 |
| INTERLABORATORIO | | | | | | | | |
| % LABORATORIOS ACEPTABLE* | - | - | 28,57 | 78,57 | - | - | 57,14 | 57,14 |
| | | | 28,57 | | | | 35,71 | |
| | | | 14,29 | | | | | |

*Laboratorios con CV = 5,6% y/o DRP = 10%

\bar{x} : Media; DE(±): desviación estándar; CV(%): Coeficiente de Variación; DRP(%): Desvío Relativo Porcentual.

± 2 DE es inferior (42,86%) a los encontrados en los laboratorios de esa ciudad (55%); destacando el hecho de que el laboratorio RC14 se ubica en la zona de error sistemático positivo (Fundación Bioquímica Argentina, 2003) y que casi un 30% de los laboratorios no pueden ser representados en la gráfica por encontrarse fuera de ± 3 DE, índice marcado de error.



Además de todas las consideraciones anteriores, es importante destacar el desempeño del laboratorio RC11 por ser el único en lograr precisión exactitud interensayo y el 100% de envíos con DRP aceptable para ambas determinaciones en ambos controles.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Tomando en cuenta los resultados obtenidos se concluye que los laboratorios deben mejorar su desempeño analítico para los analitos evaluados.

No es posible la transferibilidad de resultados entre el grupo de laboratorios de Mérida para glucosa, menor aún para la creatinina.

Es necesaria la implementación de programas de este tipo en la región, extendiéndolos paulatinamente a otros analitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Boquet, E., Castillo, M., Cáceres, A., Dybkaer, R., Escutia, V., Franzini, C., Jeffers, D., Mazziotta, D., McClatchey, K., McQueen, M., Rej, R., Ruiz, A., Ruiz, G., Sierra, R., Terres, A.; Tiburcio, H. y Wilde, C. 1996. **Mejoría Continua de la Calidad. Guía para los Laboratorios Clínicos de América Latina.** Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Editorial Médica Panamericana. México 314 p.

Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. 1998. **Fundamentos de la Evaluación Externa de la Calidad.** La Plata-Argentina. Versión en Español

de: Hill, P. Uldall, A, Widing, P. 1996. **Fundamentals for External quality assessment.** International Federation of Clinical Chemistry and laboratory Medicine. 41p.

Fares, H., Robin, A., Santanatoglia, A., Gentili, P. 2005. **Guías para un uso más eficiente de la información bioquímica.** Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol 39(3): 329-339.

Fundación Bioquímica Argentina. 2005. **Guía del Usuario.** Programa de Evaluación Externa de la Calidad. La Plata, Argentina. P. 8-21.

Fundación Bioquímica Argentina. 2003. **Diagramas de Youden.** Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Sub-programa Química. La Plata, Argentina. P. 1-2.

Gella, J. 1998. **Control de la Calidad en el laboratorio Clínico.** BioSystems, S. A. Barcelona. P. 29-34.

Guarache, H. y Rodríguez N. 2003. **Evaluación externa de la calidad en Bioquímica Clínica en laboratorios clínicos de Cumaná-Sucre.** Revista de la Facultad de Farmacia. Vol. 45(1):30-35.

Libeer, J. 2001. **Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories** Clin Chim Acta. Vol. 309(2):173-177.

Libeer, J., Baadenhuijsen, H., Fraser, C., Petersen P., Ricós C., Stocckl, D., Thienpont, L. 1996. **Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participation bias and standard deviation.** Eur. J. Clin. Chem. Biochem. Vol 34: 665-678.

Mazziotta, D., Monari, M., Betances, N., Velásquez, G., Raimondo, S. y Sandy, R. 1998. **PEEC-Latinoamericano. Proyecto piloto Regional.** Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol. XXXII(3): 433-437

M.S.A.S. 1992. **Reporte y Evaluación del Programa de Proficiencia de Bioquímica.** Oficina Sectorial de Laboratorios. Caracas, Venezuela.

Rodríguez N., Torres, D. y Carvajal, M. 2001. **Confiabilidad del Método de Jaffé Modificado por Laboratorios para la Determinación Automatizada de la Creatinina.** Revista de la Facultad de Farmacia. Vol. 42: 55-62.

Rodríguez, N. 2005. **¿Informamos resultados confiables en los laboratorios clínicos?** XV Jornadas Científicas de la SVBE. Ponencias in extenso. P. 55-59.

Toumi, K., Laffay, M., Lefevre, G., Courder, R. 2004. **Reflexiones sobre los análisis clínicos deslocalizados.** Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol. 38(4): 505-512.