

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEIJERAS**

**IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD  
DE LOS LABORATORIOS CLÍNICOS DEL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE  
ATENCIÓN**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**AUTOR: DR. CELSO L. CRUZ RODRÍGUEZ**

**TUTOR: DR. C. NELSON GÓMEZ VIERA**

**CIUDAD DE LA HABANA**

**2010**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Fermín Corral Almonte, ya fallecido, tutor de mi Trabajo de Terminación de Residencia en el Control de la Calidad del Laboratorio Clínico.

Al Dr. Wilfredo Torres Yribar, profesor y amigo cuyo estímulo para que presentara este trabajo fue constante.

A la Lic. Ana María Arias Prieto por su excelente aptitud para guardar información durante años.

A la Lic. Celia Alonso Rodríguez y al Dr. Luis Bell Heredia por sus sugerencias.

A la Dra. Dora Galego Pimentel, por su respeto y apoyo incondicional al desarrollo de las especialidades diagnósticas.

Al Lic. Manuel Morejón Campa, quien ha recorrido igual camino en el Primer Nivel de Atención.

Para todos, mil gracias.

**DEDICATORIA**

A mi esposa, Pilar

A mis hijos, Jeicel y Jeddú

## RESUMEN

Esta obra es el resultado de dieciocho años de trabajo (1985-2003) en la Evaluación Externa de la Calidad de trece componentes químico clínicos de uso frecuente en el laboratorio clínico para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades que afectan al ser humano.

El estudio fue realizado en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de Ciudad de La Habana, Centro Nacional de Referencia (CENREF) para esta especialidad diagnóstica según la Resolución Ministerial No. 215 del 27 de noviembre de 1996.

Durante los años transcurridos fueron evaluados trece componentes químico clínicos en 173 laboratorios clínicos ubicados en las catorce provincias y un municipio especial.

El controlador (suero control) liofilizado, contenido en bulbos de vidrio, envasados al vacío y en número suficiente para cubrir con dos envíos los doce meses del año, se hacían llegar a cada laboratorio participante. Mensualmente cada laboratorio realizaba los análisis para cada componente y los resultados se enviaban al CENREF para evaluarlos. Acto seguido se comunicaba a cada laboratorio los resultados de dicha evaluación.

Durante los años en que se mantuvo funcionando el programa, la evaluación de los trece componentes se comportó de la siguiente forma: Excelente: ninguno; Buena: creatinina, calcio, proteínas, albúmina, colesterolos, triglicéridos y sodio; Aceptable:

glucosa, urato y fosfato; Deficiente: urea, potasio y cloruro. Los resultados obtenidos indican el comportamiento del total de los componentes evaluados con el programa durante dieciocho años consecutivos.

ÍNDICE

PÁGINAS

INTRODUCCIÓN..... 1

OBJETIVOS.....8

MATERIAL Y MÉTODO.....9

RESULTADOS.....19

DISCUSIÓN.....33

CONCLUSIONES.....39

RECOMENDACIONES.....40

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....41

ANEXOS

## INTRODUCCIÓN

La Evaluación Externa de la Calidad (EEC), constituye un sistema para controlar la calidad de los resultados obtenidos por un grupo de laboratorios ya sea regional, provincial, nacional o internacionalmente. <sup>1-7</sup>

Estos sistemas evolucionaron mucho en los últimos 50 años hasta convertirse en una potente herramienta para la evaluación de las fases preanalítica, analítica y posanalítica a través de la valoración del comportamiento de los métodos en uso y de la constante vigilancia de los que se introdujeron para el diagnóstico, tratamiento y evolución de las enfermedades. Ellos permiten la comparación retrospectiva entre laboratorios al ofrecer información sobre la precisión y la exactitud de los resultados y señalan si existen diferencias o si estos son imprecisos e inexactos lo cual puede responder a un inadecuado comportamiento de los equipos de lectura, la calidad de los diagnosticadores y el error humano. <sup>8-15</sup>

Los análisis que se realizan en los laboratorios son útiles si los resultados reflejan la realidad y entonces se puede llegar a una conclusión correcta del estado de salud o enfermedad en el paciente. La evaluación entre laboratorios, por su carácter mutual, facilita la detección de los errores expresados por la variación de un grupo de ellos en un área determinada. Dicha área puede extenderse al ámbito internacional. <sup>16,17</sup>

En el año 1947, Belk y Sunderman <sup>18</sup>, realizaron el primer programa de evaluación externa de la calidad (EEC) y establecieron la primicia al demostrar la necesidad de la detección del error en el laboratorio clínico tanto para el control interno de la calidad (intralaboratorio) como para el control externo de la calidad (interlaboratorios).

En el caso de las especialidades diagnósticas, el laboratorio clínico ocupó el primer lugar al introducirse por Levey y Jennings <sup>19</sup> las experiencias adquiridas veinte años antes por Shewhart <sup>20</sup> en el control de calidad de los productos industriales manufacturados.

La expansión de estos programas ha continuado y lo demuestra la unión de los países nórdicos con los del centro y sur de Europa agrupados en el Programa Europeo para el Aseguramiento de la Calidad de los Laboratorios Clínicos. Este programa es patrocinado por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y tiene una publicación mensual conocida como EQA News, editada en Dinamarca y reconocida mundialmente. Cada año, en dicha publicación aparece la relación de los organizadores de los Sistemas para la Evaluación Externa de la Calidad



(SEEC) y sus responsables por países. Cuba aparece desde el año 1994 (Anexo 1).

Después del comienzo de los programas en Europa se unieron dos en territorio norteamericano que se desarrollaron rápidamente. El año 1972 el Colegio de Patólogos Clínicos (CAP) de los EEUU organizó el primer programa nacional el cual actualmente incluye más de 10,000 laboratorios.<sup>21-23</sup> A este se unió seis años más tarde, el Programa Internacional para la Evaluación de la Calidad de la OMS que actualmente da cobertura a las pruebas de laboratorio en las especialidades de hematología, microbiología y parasitología.<sup>24</sup>

La Sociedad Danesa de Química Clínica, constituye una cita obligada en la evaluación externa de la calidad.<sup>25</sup> Al comenzar la década de los años 70 del pasado siglo ya contaban con un programa con dichas características. El controlador estaba constituido por una mezcla de suero bovino (70 %) y suero equino (30 %) y se mantenía estable durante tres años a una temperatura entre 2-8 °C. Algunos años después la cantidad de componentes controlados abarcaba los siguientes:

- hematológicos, entre los que se encontraba la velocidad de sedimentación eritrocitaria,
- hemostáticos (factores de la coagulación),
- componentes químico clínicos,
- hormonas,

- equilibrio ácido básico (cloruro, sodio, potasio).

El programa de la Sociedad Finlandesa para la Química y la Fisiología Clínica que comenzó el año 1966, es otro ejemplo a señalar. <sup>26</sup> Dieciocho años después los laboratorios participantes alcanzaron la cifra de 350 y los componentes evaluados comenzaron a aumentar a partir del año 1971 hasta ubicarse por encima de setenta. En estos estaban incluidos los:

- bioquímicos,
- hematológicos,
- urinarios,
- líquido céfalo raquídeo,
- microbiológicos.

La Sociedad Noruega comenzó su programa en el año 1984. <sup>27</sup> Un año después realizó el primer estudio en el que participaron 36 laboratorios clínicos <sup>28</sup> y a partir de entonces se realizaron cuatro encuestas anuales. Utilizaron dos controladores séricos liofilizados y con concentraciones diferentes para de esta forma conocer la linealidad del intervalo analítico. Los componentes evaluados estaban constituidos principalmente por los:

- hematológicos,
- hemostásicos,
- proteicos,
- enzimáticos
- hormonales.

El programa sueco comenzó diez años después (1984) que los relacionados anteriormente utilizando controladores para componentes:

- proteicos,
- hematológicos,
- farmacológicos como digoxina, fenobarbital, fenitoína y otros.<sup>29</sup>

La evaluación externa de la calidad demostró su efectividad mundialmente y por los años que han transcurrido utilizándola tiene una larga tradición y ha evolucionado hasta convertirse en una poderosa herramienta para el mejoramiento de la calidad de los resultados de los análisis, el comportamiento de los métodos químico clínicos y el entrenamiento del personal que los realiza.<sup>30,31</sup> El desarrollo alcanzado por el Sistema de Salud en Cuba, requirió desde sus comienzos que todas las especialidades médicas apoyaran firmemente la detección, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

En Cuba, la aplicación de medidas, ya fuesen para el control interno o externo de la calidad en los laboratorios clínicos en la década de los años setenta era prácticamente nula. A partir de 1974, se comenzó a trabajar en su introducción al sumarse como tarea priorizada en las actividades del Grupo Nacional y Provinciales de Laboratorio Clínico e incluirse en el contenido de trabajo diario de los profesionales y técnicos de la especialidad.<sup>32-35</sup>

Al quedar inaugurado el Hospital Hermanos Ameijeiras en el año 1982 y a solicitud del Jefe del Servicio de Laboratorio Clínico con el apoyo decisivo

de la Dirección, la Vice Dirección Diagnóstica y del Vice Ministerio de Asistencia Médica del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro Nacional de Referencia (CENREF) para esta especialidad y se comenzaron a dar los primeros pasos para implantar un Sistema Cubano para la Evaluación Externa de la Calidad de los Laboratorios Clínicos del segundo y tercer nivel de atención (anexo 2). Estos, se refieren a los laboratorios clínicos de los hospitales e institutos respectivamente.

El programa cubano, se diseñó en 1985, para evaluar el comportamiento de 13 componentes químico clínicos. Para ello se decidió utilizar como controlador el suero equino basándose en la experiencia acumulada durante años con dicho suero por la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay pues los intervalos de referencia en este suero se acercan a los del suero humano. Otros países han utilizado el suero bovino.<sup>3,19,36</sup> Ambos, requieren que las concentraciones de algunos de los componentes estén ajustadas para que los valores de cada uno de ellos coincidan con el intervalo de referencia que tienen en el suero humano.

Así se puede apreciar la importancia que requiere la preparación de los controladores. En países que comenzaron sus programas hace años, se detectó tempranamente que por esta causa dichos controladores podían constituir una importante fuente de error.<sup>37,38</sup>

Cuando se inició dicho sistema, el mes de enero de 1985, estos ejercicios interlaboratorios que se comenzaron a implantar, demostraron su capacidad para reflejar claramente la reproducibilidad y exactitud entre

laboratorios a través de la comparación de los resultados obtenidos por cada uno de ellos.

La incorporación de la evaluación externa de la calidad a los laboratorios clínicos, constituyó el principal motivo para que los organizadores se percataran que la supervisión y el control realizados por terceras partes jugaban un importante papel en el análisis y discusión de los problemas detectados para entonces iniciar la toma inmediata de medidas para su solución. A las dos partes, representadas por los responsables del programa y de los laboratorios participantes, se unieron los grupos encargados de la acreditación como parte regulatoria, con el principal objetivo de brindar reconocimiento formal e independiente sobre la competencia de un laboratorio para realizar tareas específicas: preparación e identificación de los pacientes, toma de muestras y su transportación, almacenamiento y validación para su posterior procesamiento, interpretación y aprobación de los resultados.<sup>39-42</sup>

Diariamente se obtienen datos que permiten evaluar la precisión y exactitud de los procedimientos analíticos utilizados, los cuales, si se encuentran dentro de los límites establecidos en las cartas control, se informan, si están fuera de dichos límites, no se informan hasta que se detecte el origen de dicha variación.<sup>43</sup>

La EEC en los laboratorios clínicos, constituye la base para el mejoramiento constante de la calidad de los resultados obtenidos aunque los análisis se hayan procesado en diferentes laboratorios.<sup>44</sup>

Por eso el país ha realizado grandes esfuerzos para que funcionen tanto el control interno como externo y actualmente son considerados inseparables. En la actualidad, estos sistemas o programas se utilizan internacionalmente para el aseguramiento de la calidad en todo el mundo.

45,46

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Identificar los resultados de la implementación del Sistema de Evaluación Externa de la Calidad, para 13 componentes químico clínicos en 173 laboratorios clínicos del país durante diecinueve años

### **ESPECIFICOS**

1. Determinar el comportamiento de los trece componentes evaluados glucosa, urea, creatinina, urato, colesterolos, fosfato, calcio, proteínas, albúmina, triglicéridos, cloruro, sodio y potasio.
2. Evaluar el proceder de los métodos de análisis utilizados.

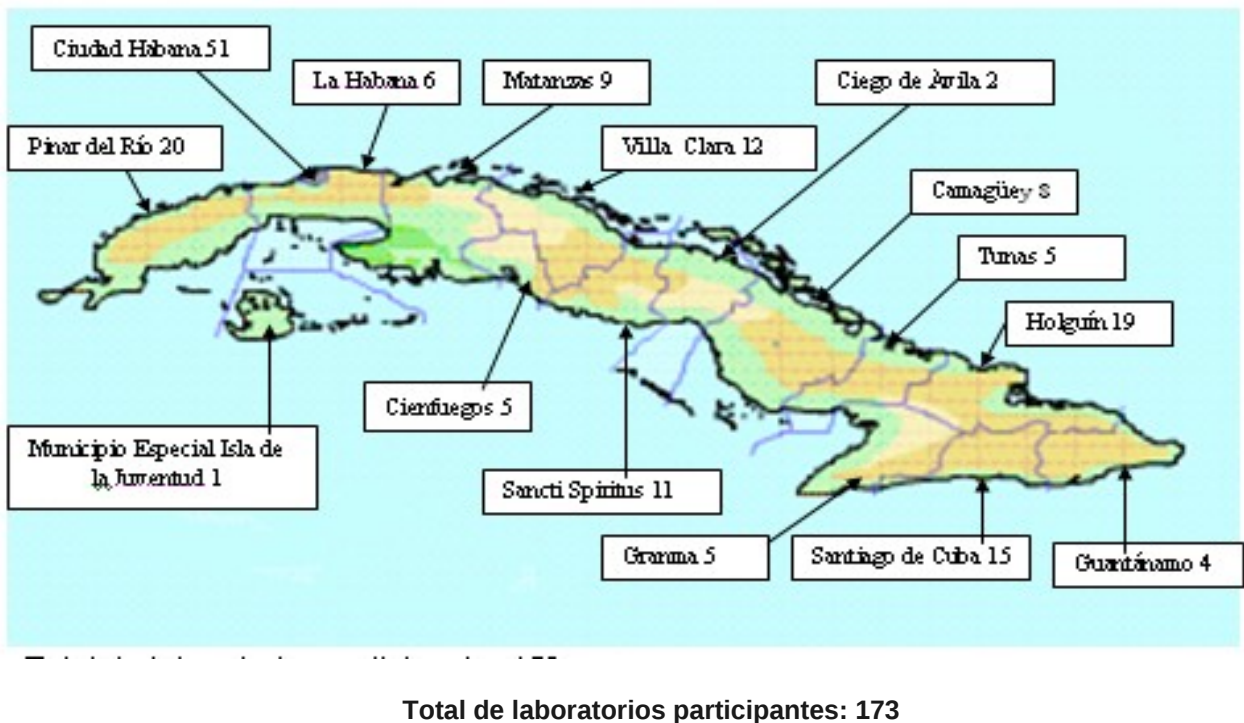


## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y retrospectiva en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de Ciudad de La Habana en el cual se evaluó de forma sistemática el diseño y la organización del Sistema Cubano de Evaluación Externa de la Calidad entre los años 1985-2003, ambos inclusive.

La muestra estuvo conformada por 173 laboratorios clínicos de las 14 provincias del país y el Municipio Especial Isla de la Juventud.

Participaron numerosos laboratorios clínicos por provincias y el Municipio Especial como puede observarse en la figura 1



**Figura 1. Mapa de Cuba con las provincias y los laboratorios participantes.**



Durante 18 años de trabajo, basándose en el sistema diseñado se evaluaron 13 variables de diversos análisis de química sanguínea específicamente: glucosa, urea, creatinina, urato, colesterolos, fosfato, calcio, proteínas, albúmina, triglicéridos, cloruro, sodio y potasio.

El diseño se puede observar en la tabla 1 y quedó constituido de la siguiente forma:

Tabla 1. Diseño del Sistema Cubano de Evaluación Externa de la calidad

<b>GRUPO DE COMPONENTES</b>	<b>QUÍMICA CLÍNICA</b>
<b>Laboratorios participantes</b>	<b>173</b>
<b>Área geográfica</b>	<b>14 provincias y 1 municipio especial</b>
<b>Anónimo</b>	<b>Código individual</b>
<b>Componentes evaluados</b>	<b>Glucosa, urea, creatinina, urato, calcio, fosfato, proteínas, albúmina, colesterolos, triglicéridos, cloruro, sodio, potasio</b>
<b>Controlador</b>	<b>Suero equino liofilizado</b>
<b>Evaluaciones</b>	<b>Mensuales</b>
<b>Envío de resultados</b>	<b>Primera quincena del mes</b>

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos

Organización. Durante la fase organizativa se realizaron numerosos encuentros en los que participaron los profesionales que atenderían dicho

programa en el Centro Nacional de Referencia (CENREF) del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Hermanos Ameijeiras y los Jefes de Grupo de Laboratorio Clínico de cada una de las provincias del país y del Municipio Especial Isla de la Juventud.

Controlador (suero control): El controlador que se enviaba a cada laboratorio participante permitía la valoración del comportamiento de cada uno de los trece componentes que se evaluaban mensualmente y siempre sus valores fueron utilizando la variante consenso, la más popular para usarse como guía entre los laboratorios participantes ya que para la variante de valores asignados deben utilizarse métodos de referencia para cada uno de los componentes lo que sería muy costoso para el país.<sup>10</sup>

El controlador requiere de un conjunto de propiedades que se relacionan a continuación:

- Contener todos los componentes que van a ser controlados con valores iguales para todos los frascos del mismo lote.
- Las concentraciones de todos los componentes en el controlador estén dentro del intervalo de referencia o intervalo normal.
- Después de reconstituido no debe apreciarse visualmente turbiedad pues esta sería la causa de alteraciones en el valor de los componentes a controlar.
- La estabilidad del controlador debe señalarse por el fabricante.

La elaboración de los controladores fue asignada a la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay de Ciudad de la Habana debido a la experiencia adquirida por dicha empresa durante más de veinte años en la preparación de los controladores para el control interno de la calidad utilizando suero equino.

Estos controladores en estado liofilizado se distribuían semestralmente (6 bulbos) a cada laboratorio participante y así cubrir los doce meses del año. Cada estuche contenía una literatura interior que se acompañaba de las instrucciones requeridas de la cantidad de mililitros de agua necesarios para su reconstitución para que la concentración de cada componente a evaluar coincidiera con la propuesta por el fabricante, además se informaba a cada uno de los laboratorios la fecha señalada para realizar las determinaciones y para el envío de los resultados al Centro Rector en un plazo de tiempo no mayor de quince días (Figura 2) (Anexos 3-5).

El ajuste de las concentraciones de los controladores se ubicó muy cerca del límite superior del intervalo de referencia para cada uno de los componentes que se iban a controlar.<sup>47</sup>

Siempre se utilizó el valor consenso para establecer la concentración de cada uno de los componentes que se controlaban.

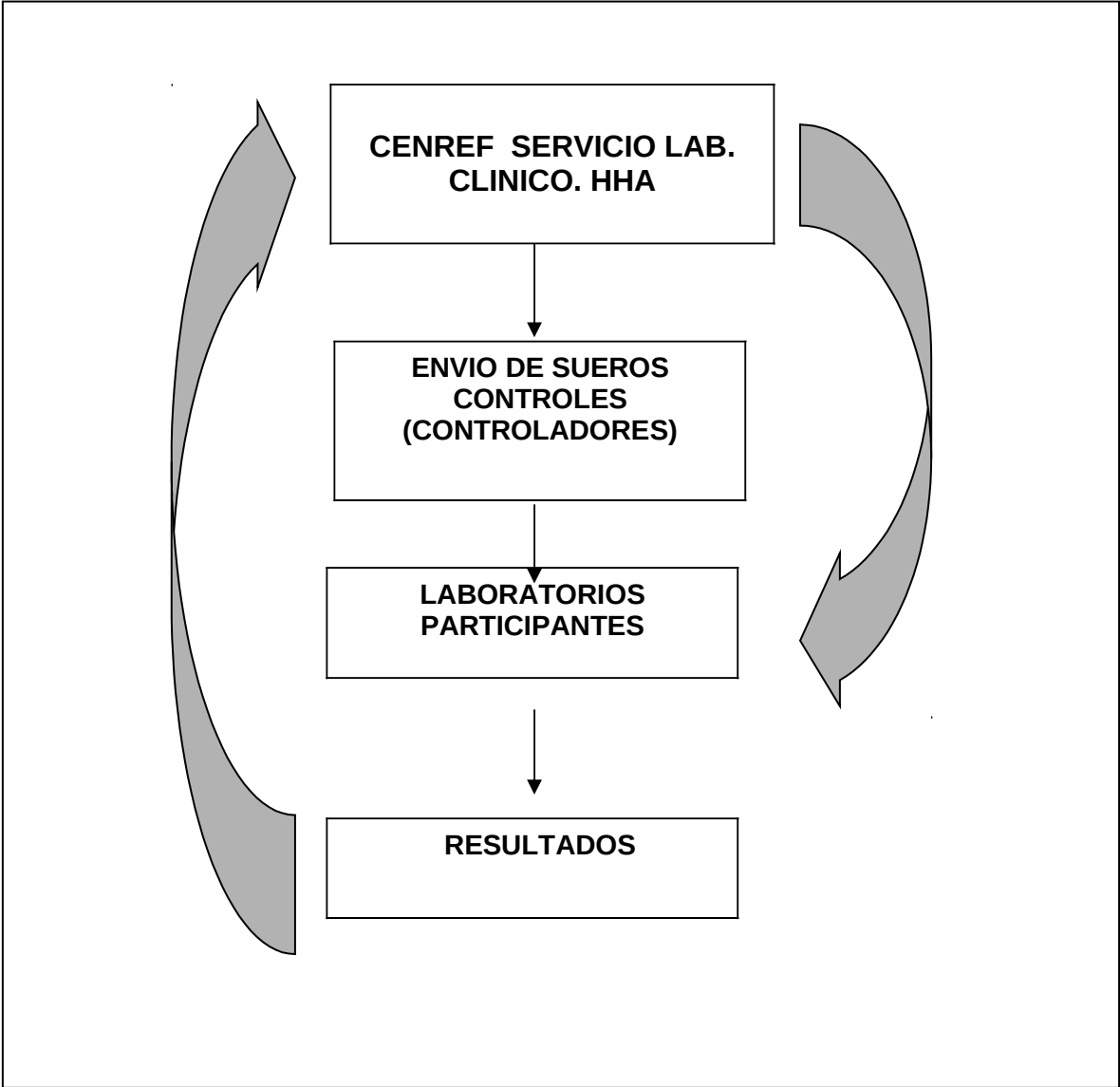


Figura 2. Recorrido de los controladores y del informe evaluativo.

EVALUACIÓN DE LOS DATOS ENVIADOS POR CADA LABORATORIO PARTICIPANTE

ETAPA I: Se agrupan los resultados enviados mensualmente por los laboratorios participantes para cada componente y método químico clínico utilizado para su cuantificación.

ETAPA II: Se calcula la media ( $\bar{X}$ ) y la desviación estándar (DE) para cada grupo y se eliminan los valores que estén fuera de  $\pm 2DE$ . Después de eliminados dichos valores y manteniéndose agrupados como se señala en la etapa I, se calculan de nuevo la media y la desviación estándar. Esta operación se repetirá las veces que sean necesarias hasta que el total de valores para cada componente y método estén dentro de  $\pm 2DE$ .

ETAPA III: Posteriormente se procede al cálculo del por ciento de variación (%V) según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Variación (\% V)} = \frac{X - \bar{X}}{\bar{X}} \times 100$$

$X$  = resultados de cada uno de los componentes enviados por cada laboratorio individualmente.

$\bar{X}$  = valor promedio de cada componente para la totalidad de laboratorios participantes.

El coeficiente de variación seleccionado (CVS), es el valor escogido para la evaluación de cada componente. En estudios preliminares que se realizaron en el Centro Nacional de Referencia (CENREF), se designaron los CVS para cada uno de los componentes que serían controlados (Tabla 2).

Tabla 2. Componentes evaluados en el CENREF y sus coeficientes de variación seleccionados (CVS).

COMPONENTES	CVS	COMPONENTES	CVS	COMPONENTES	CVS
Glucosa	5.0	Fosfato	6.0	Triglicéridos	10.0
Urea	4.0	Calcio	6.0	Cloruro	3.0
Creatinina	8.9	Proteínas	3.9	Sodio	2.0
Urato	6.0	Albúmina	7.5	Potasio	3.0
Colesteroles	10.0				

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

Estos valores de los componentes no deben modificarse pues entonces no es posible la detección de mejoría o deterioro de la calidad de los resultados de los componentes evaluados.

A continuación se calculó el índice de variación (IV):

Indice de variación 
$$IV = \frac{V}{CVS} \times 100$$

V= % de variación

CVS= coeficiente de variación seleccionado

El índice de variación (IV) brindó a los laboratorios participantes la diferencia que existió entre el resultado obtenido y el valor correcto (Tabla 3) que era el reflejo directo de:

- La calidad de las muestras tomadas a los pacientes.
- La calidad del controlador.
- Principio y calidad de los métodos químico clínicos (diagnosticadores).
- La calidad del equipamiento utilizado: automatización.

- La interpretación, transcripción e informe de los resultados (informatización).
- La preparación y entrenamiento del personal que trabaja en los laboratorios.

Tabla 3. Evaluación de acuerdo al valor del índice de variación (IV).

VALOR DEL IV	CALIDAD DEL RESULTADO DEL COMPONENTE EVALUADO
0 -50	Excelente
51 - 150	Bueno
151 - 250	Aceptable
>250	Deficiente

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

Como se trata de demostrar el comportamiento de un grupo de laboratorios, se calculó el Promedio del Índice de Variación (PIV) para cada uno de los componentes en particular y fueron determinados para la totalidad de los laboratorios participantes con el método químico clínico que utilizaban.

En los Sistemas de Evaluación Externa de la Calidad, toda la información que se intercambia entre el Centro Rector y los laboratorios participantes está encaminada a que ambas partes conozcan el comportamiento de cada componente y de esta forma tomar a tiempo las medidas necesarias ante cualquier variación (Tablas 4 -7).

En la tabla 4 se relacionan los lugares a los que el CENREF le rendía información y la frecuencia en que lo hacía. A lo anterior se sumaban los contactos directos a través de las supervisiones a cada una de las provincias y las reuniones anuales de los jefes de grupo provinciales de la especialidad con el grupo nacional.

Tabla 4. Información de salida según el nivel jerárquico.

<b>Frecuencia</b>	<b>Centro Nacional de Referencia</b>	<b>Laboratorio Participante</b>	<b>Jefes de Grupo</b>	<b>Normalización metrología y control de la calidad</b>	<b>MINSAP</b>
<b>Mensual</b>	X	X	X	X	-
<b>Semestral</b>	-	-	-	X	X
<b>Anual</b>	-	-	-	X	X

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

En la tabla 5, aunque se muestran solamente tres componentes, es un ejemplo de la información que se enviaba a cada laboratorio participante, identificado con su número de código: 166.

Tabla 5. Información para las unidades participantes.



<b>Fecha</b> <b>26/06/9</b> <b>Emisión: 78</b> <b>Código: 166</b>		
<b>Componentes</b>	<b>Índice de variación (IV)</b>	<b>Media</b>
<b>Glucosa</b>	<b>323</b>	<b>4.4</b>
<b>Urea</b>	<b>400</b>	<b>3.8</b>
<b>Creatinina</b>	<b>127</b>	<b>98.9</b>

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

La Tabla 6, brinda la información que se enviaba a los Jefes de Grupo Provinciales y que contenía la totalidad de los resultados para los laboratorios participantes en esa provincia.

Tabla 6. Información para los jefes de grupo provinciales de laboratorio clínico.

<b>INFORME ESTADISTICO</b> <b>Prov. Ciudad Habana</b> <b>Fecha: 25-06/1991</b> <b>EMISION: 78</b>							
<b>HOSPITAL</b>	<b>Glucosa</b>	<b>Urea</b>	<b>Creatinina</b>	<b>Urato</b>	<b>Fosfato</b>	<b>Calcio</b>	<b>Proteína</b>
<b>1</b>	<b>400</b>	<b>323</b>	<b>123</b>				
<b>2</b>	<b>88</b>	<b>-</b>	<b>400</b>	<b>243</b>			<b>101</b>

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

La tabla 7 contiene la información que se enviaba a Normalización Metrología y Control de la Calidad (NMCC) y al Ministerio de Salud

Pública (MINSAP) con la participación y los Promedios del Índice de Variación (PIVG) para cada una de las provincias.

Tabla 7 Información periódica para NMCC y MINSAP

<b>Informe nacional</b> <b>Unidades participantes: 173</b> <b>Participación: 56%</b> <b>Promedio del índice de variación general (PIVG): 214</b>		
<b>PROVINCIA</b>	<b>PARTICIPACION (%)</b>	<b>PIVG</b>
<b>PINAR DEL RIO</b>	<b>45</b>	<b>234</b>
<b>HABANA</b>	<b>53</b>	<b>214</b>
<b>CIUDAD HABANA</b>	<b>63</b>	<b>202</b>

Fuente: Datos tomados de la hoja de recogida de datos.

## RESULTADOS

Los componentes químico clínicos controlados durante dieciocho años expresaron diferencias en su precisión y exactitud lo cual fue demostrado claramente por los valores del Índice de Variación (IV) y del Promedio del índice de variación (PIV).

Ambos indicadores utilizados en la evaluación externa de la calidad, expresan la influencia de un grupo de variables que pueden ser independientes y otras que ejercen su acción agrupadas y que influyen en el comportamiento de los resultados obtenidos.

### GLUCOSA

Los métodos utilizados para la cuantificación de la glucosa, basados en la acción reductora de dicho analito sobre los iones cúpricos e introducidos en los laboratorios desde los primeros años del pasado siglo, continuaban utilizándose en la mayoría de los laboratorios participantes en el SEEC a pesar de su probada inexactitud <sup>48,49</sup>. Estos métodos, basados en las propiedades reductoras de la glucosa eran susceptibles a errores causados por otros componentes, también con propiedades reductoras dando lugar a la obtención de resultados inexactos.

Desde los inicios del programa se sugirió a los laboratorios que abandonaran dichos métodos, lo cual no pudo lograrse hasta varios años después y nunca totalmente

Para sustituirlos se recomendaron los métodos con la o-toluidina y los enzimáticos (glucosa oxidasa), ambos en su variante manual pues eran pocos los laboratorios que tenían acceso a la automatización <sup>50,51</sup>(figura 2).

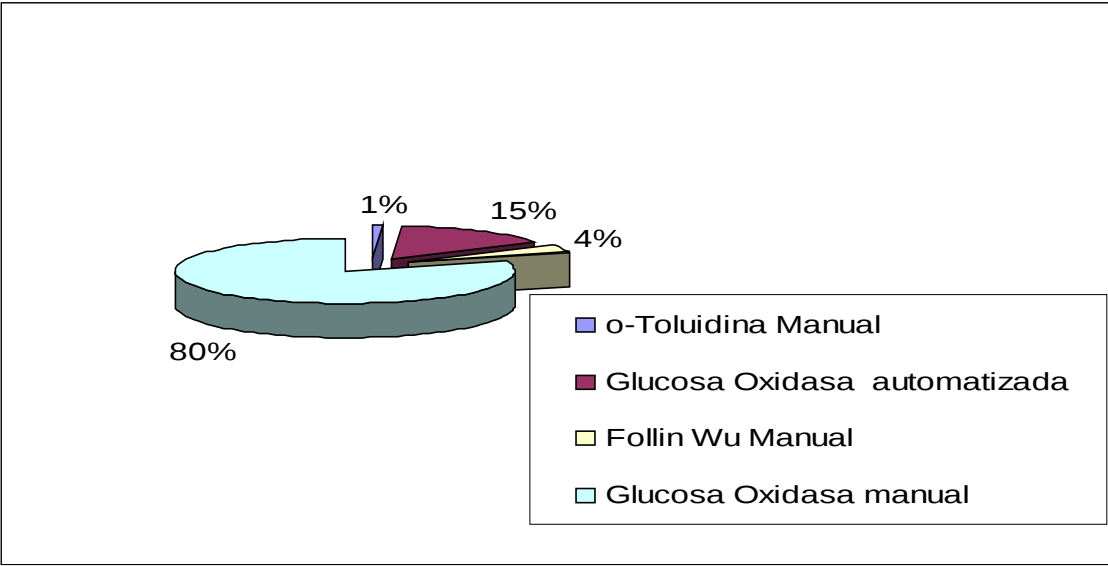
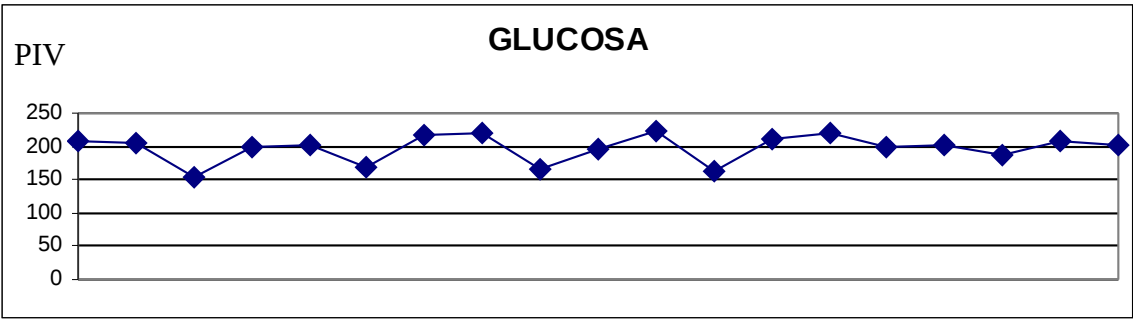


Figura 2. Comportamiento de la glucosa, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de recolección de datos.

A pesar de haberse generalizado el uso del método enzimático, la variante manual, fue utilizada por el 80 % de los participantes y provocó que los resultados para este analito se calificaran como aceptable mientras que se ejecutó el programa (Figura 3).



0-50 Excelente - 51-150 Buena - **151-250 Aceptable** - > 250 Deficiente

Figura 3. Comportamiento de la glucosa (PIV por año). 1985-2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

UREA

Los métodos utilizados para el análisis de la urea en suero constituyeron un grupo de tres procedimientos con principios diferentes en los cuales estaba incluido el método de Walter y Karr, que requiere realizar un filtrado libre de proteínas antes de su determinación y el de Berthelot en su variante manual <sup>48, 52-57</sup>. Solo el 16% de los participantes utilizaban métodos automatizados.

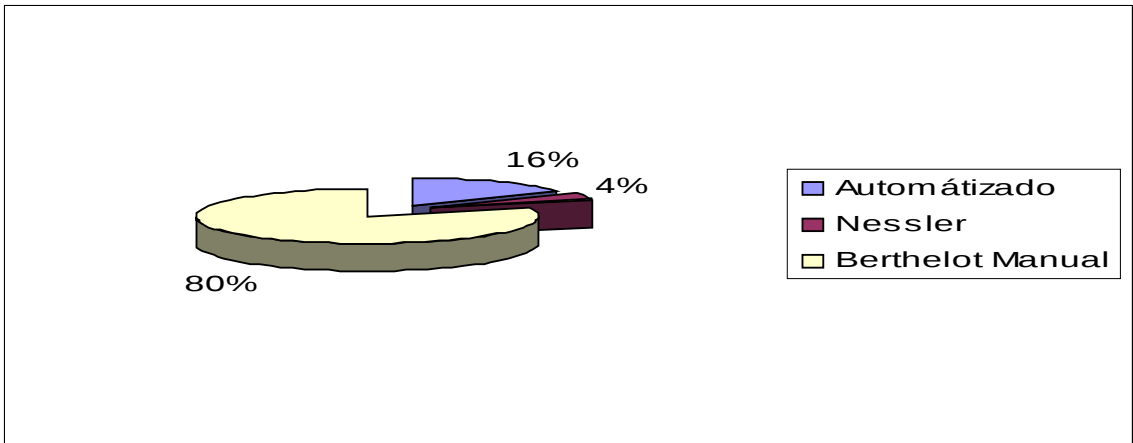
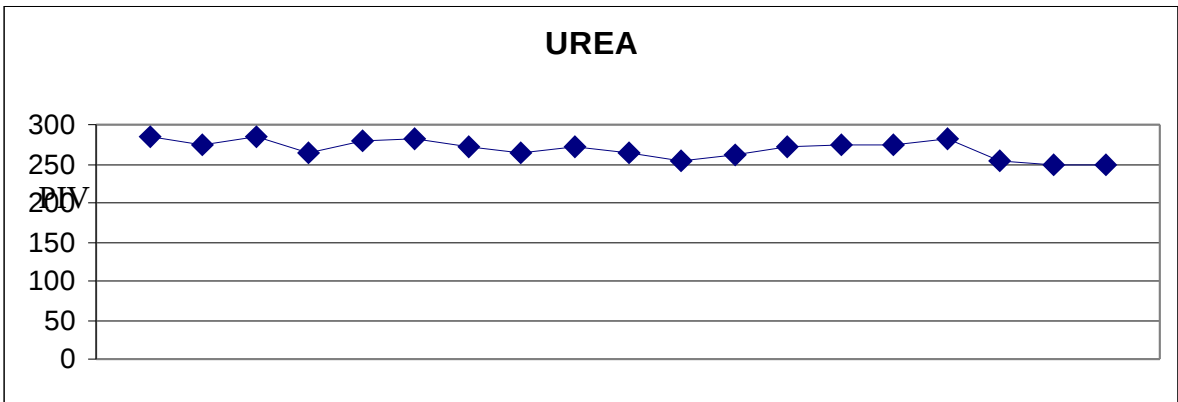


Figura 4. Comportamiento de la urea, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de recolección de datos.

Esta variedad en los principios de los métodos para la urea se reflejó en el comportamiento de este componente desde que se inició el programa por lo cual fue evaluado como deficiente (figura 4),. Los resultados del PIV durante años, reflejaron lo señalado para estos métodos: la inexactitud. No hubo posibilidades para la utilización de métodos enzimáticos y de equipos automáticos, lo cual hubiera contribuido a modificar su comportamiento (figura 5).



1985

2003

0-50 Excelente - 51-150 Buena - 151-250 Aceptable - > 250 Deficiente

Figura 5. Comportamiento de la urea (PIV por año). 1985-2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

CREATININA

La creatinina de gran importancia en el diagnóstico de las nefropatías con diversos grados de compromiso de la filtración glomerular, estuvo representado para su cuantificación por las variantes punto final y cinética química basados en la reacción de la creatinina con el ácido pícrico en medio alcalino <sup>48,58-61</sup> (figura 6).

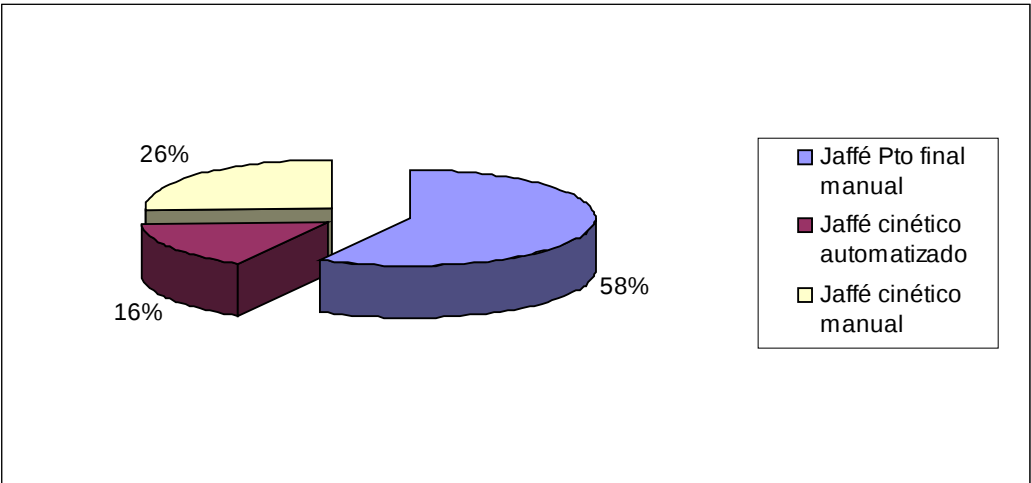
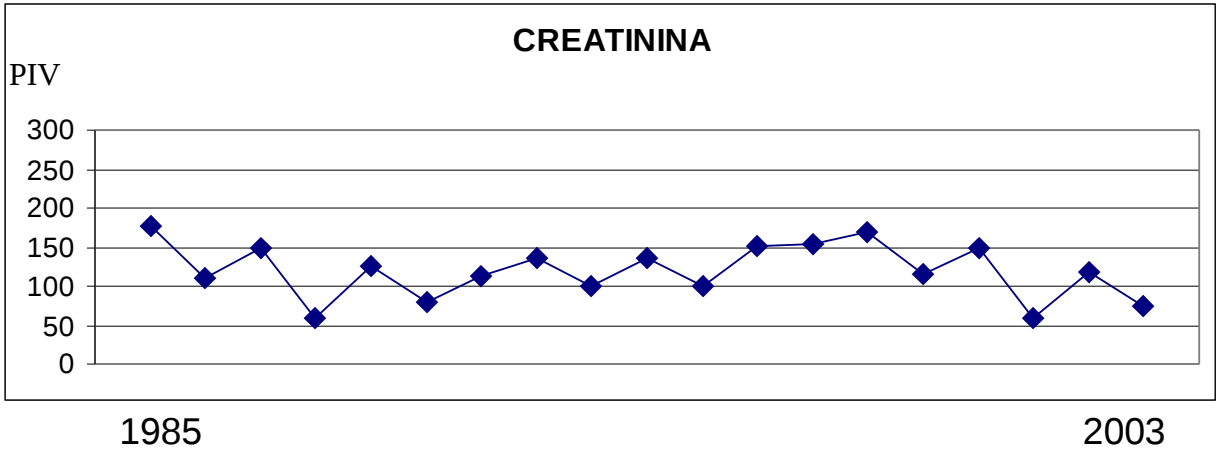


Figura 6. Comportamiento de la creatinina, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

El uso de la variante cinético química en 42 % de los laboratorios participantes, permitió evaluar como bueno este componente. (Figura 7).



0-50 Excelente - **51-150 Buena**- 151-250 Aceptable ->250 Deficiente

Figura 7. Comportamiento de la creatinina (PIV por año). 1985-2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

### URATO

El componente urato fue determinado durante varios años, en la casi totalidad de los laboratorios participantes, con el método basado en el principio de la reducción del fosfotungstato alcalino a azul de tungsteno en medio alcalino <sup>48,62</sup> (figura 8). Este método requiere de un filtrado libre de proteínas lo cual repercute negativamente en la precisión y exactitud de su comportamiento siendo esta la principal causa de su evaluación como aceptable.

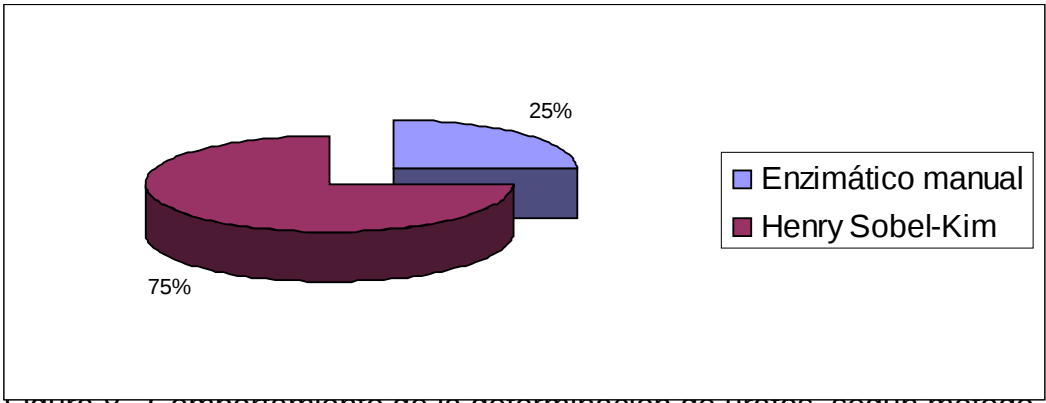
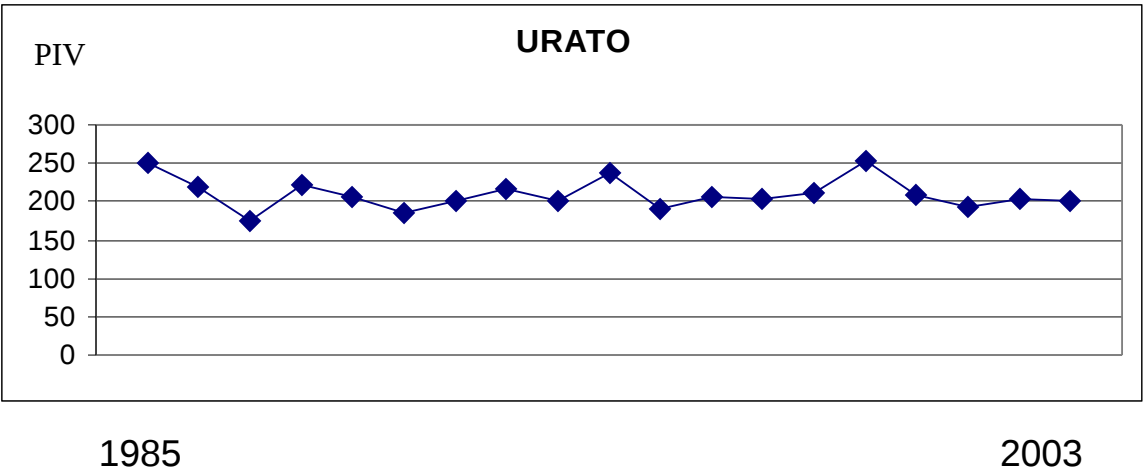


Figura 8. Comportamiento de la determinación de uratos, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

Durante los últimos cinco años, los valores del PIV se estabilizaron debido a la introducción y generalización de métodos enzimáticos para su análisis . (Figura 9).



0-50 Excelente - 51-150 Buena - **151-250 Aceptable** - > 250 Deficiente

Figura 9. Comportamiento del urato (PIV por año). 1985-2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

FOSFATO

Las determinaciones del componente fosfato se realizaron con dos métodos de igual principio; pero separados en dos grupos: con y sin filtrado libre de proteínas <sup>48,63</sup>. Su evaluación se catalogó como aceptable. (Figura 10).

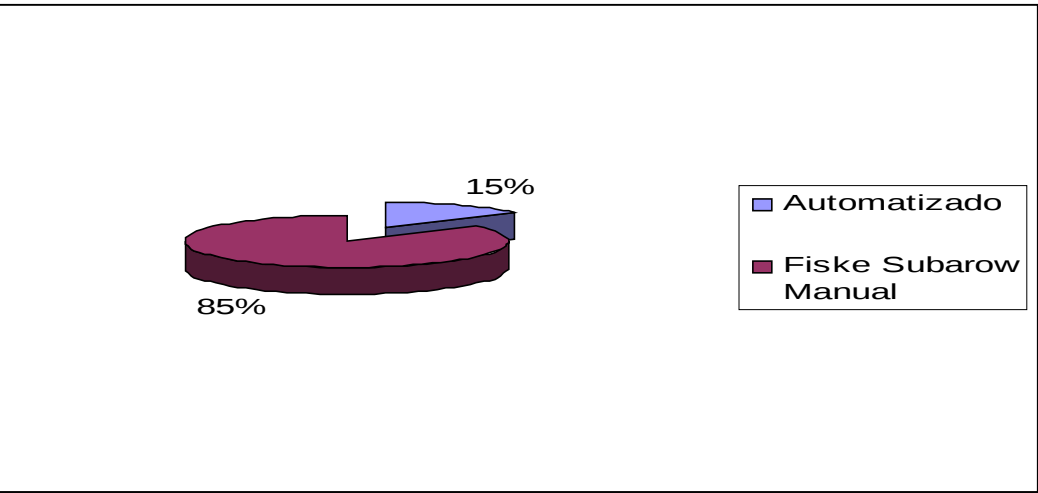
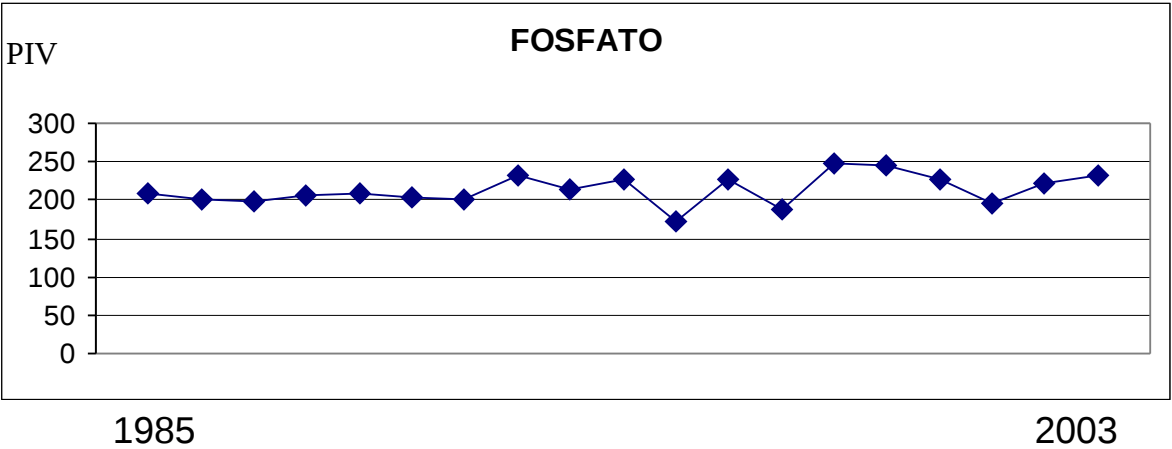


Figura 10. Comportamiento de la determinación de fosfatos, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.



Esta diferencia de metodología, jugó un papel importante en que los PIV durante el tiempo que se realizó y tuvieron valores por encima de 200 (Figura11). Por la frecuencia con que el fosfato está presente como contaminante, requiere el montaje por métodos enzimáticos y en equipos automatizados para evitar las interferencias.<sup>64</sup>



Excelente - 51-150 Buena - **151-250 Aceptable** - > 250 Deficiente

Figura 11. Comportamiento del fosfato (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

### CALCIO

El calcio constituyó una excepción pues fue el único analito que se analizó por cinco métodos con principios diferentes.<sup>48</sup> (Figura 12).

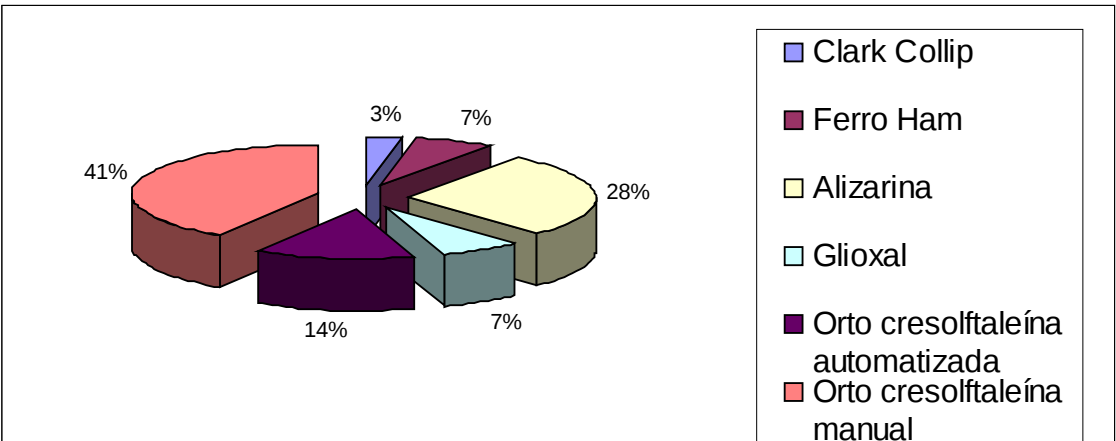
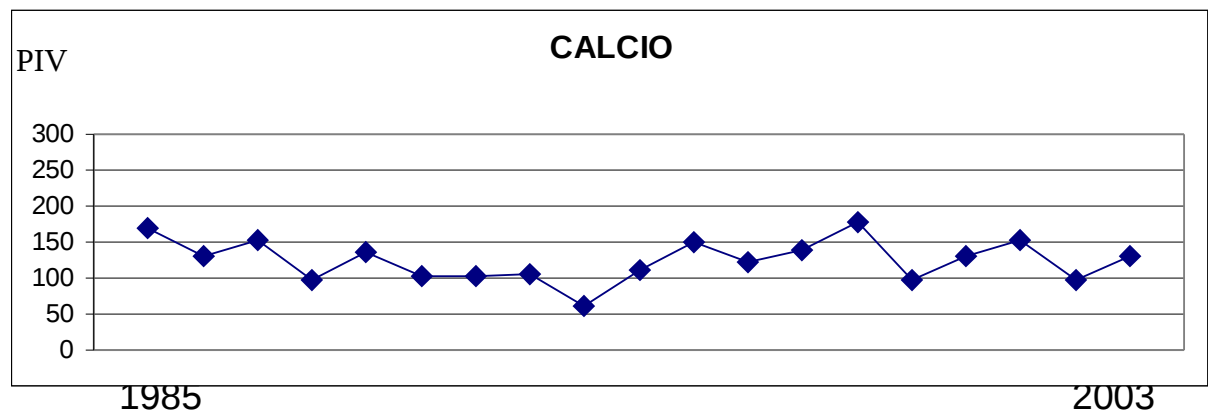


Figura 12. Comportamiento de la determinación de calcio, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

Esta variedad de métodos no afectó el comportamiento de este componente durante los 18 años de funcionamiento del SEEC. Su evaluación fue buena (Figura 13).



0-50 Excelente - **51-150 Buena** - 151-250 Aceptable - >250 Deficiente.

Figura 13. Comportamiento del calcio (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.

### PROTEÍNAS

Las proteínas séricas ( proteínas totales) fue determinado por la totalidad de los laboratorios participantes con el método de Biuret, aceptado internacionalmente <sup>48,65</sup> (figura 14). Su evaluación fue buena (figura 15 ).

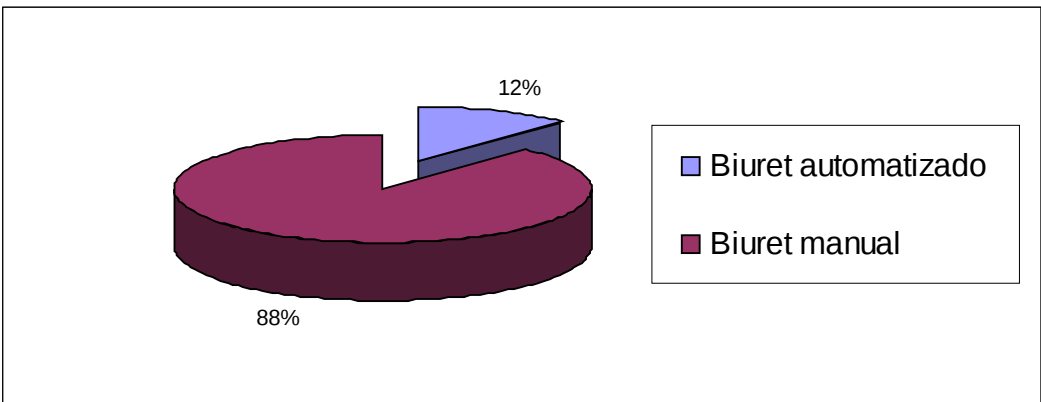
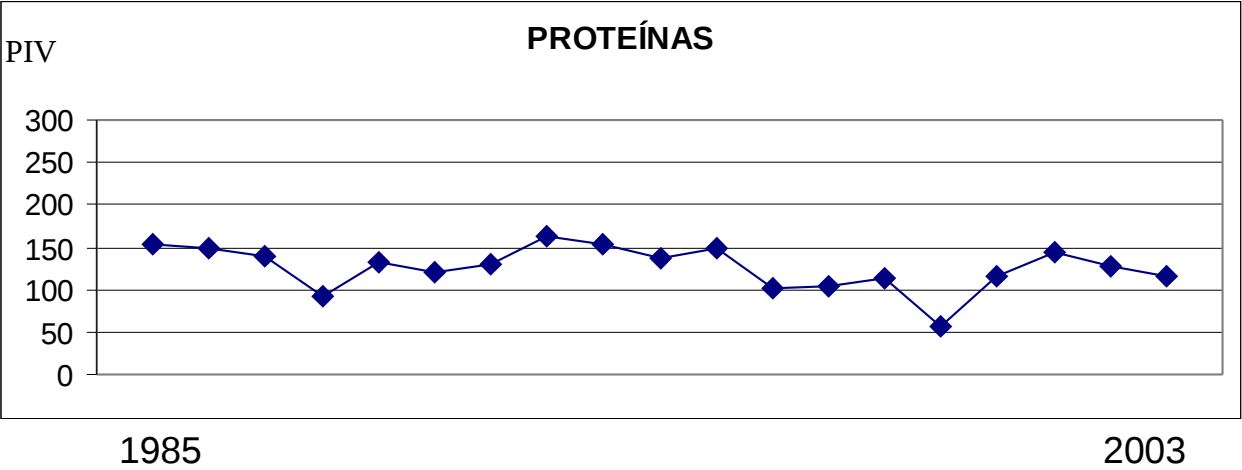


Figura 14. Comportamiento de la determinación de proteínas, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.



0-50 Excelente - **51-150 Buena** -151-250 Aceptable- > 250 Deficiente.  
Figura 15. Comportamiento de las proteínas (PIV por año). 1985-2003.  
Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

ALBÚMINA.

El principio químico clínico del método para la determinación de la albúmina con el verde bromocresol, se utilizó por la totalidad de los participantes<sup>48,66</sup> (figura 16). Este principio es internacionalmente aceptado y su uso fue decisivo en los resultados obtenidos para alcanzar la evaluación de buena (figura 17).

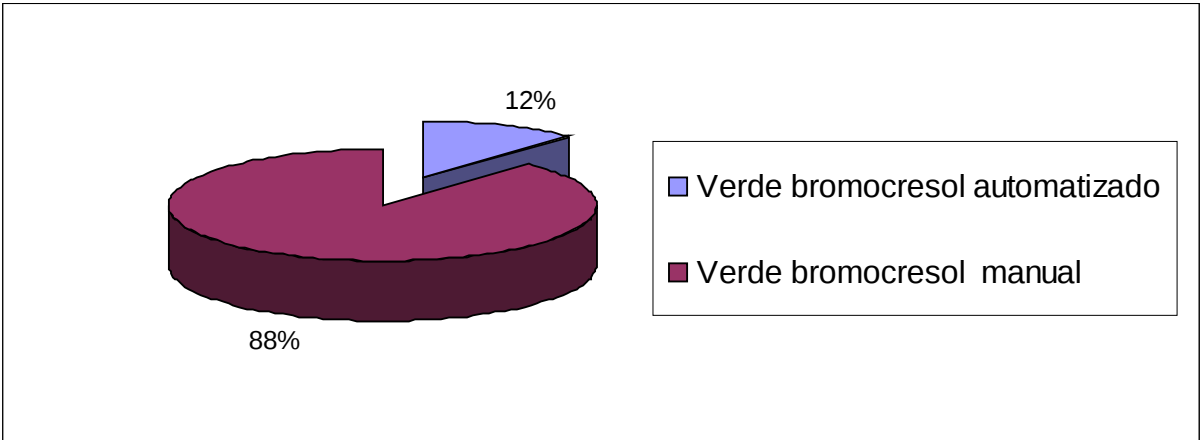
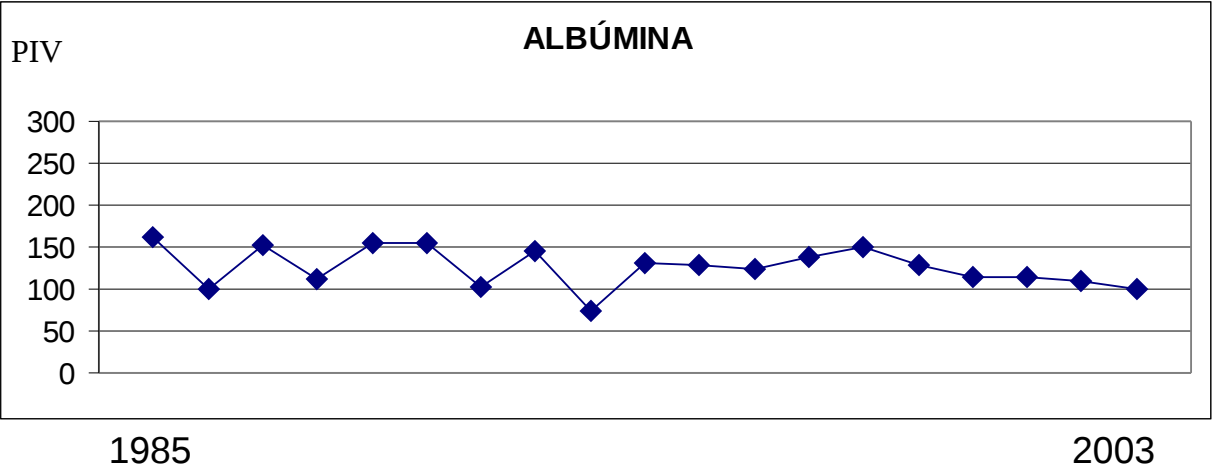


Figura 16. Comportamiento de la determinación de albúmina, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.  
Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.



0-50 Excelente - **51-150 Buena** - 151-250 Aceptable - > 250 Deficiente.

Figura 17. Comportamiento de la albúmina (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

COLESTEROLES

Para este componente se utilizaron dos principios para su cuantificación<sup>48,67,68</sup> (figura 18). Uno fue utilizado desde el inicio del SEEC en 1985 hasta que en el año 1991 la concentración de dicho controlador se aumentó, no detectándose cambios en su comportamiento.

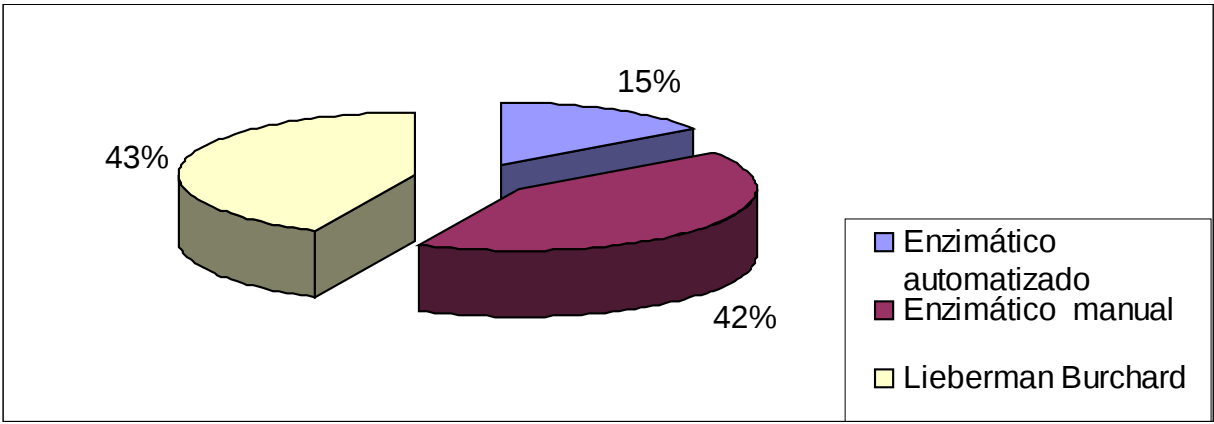
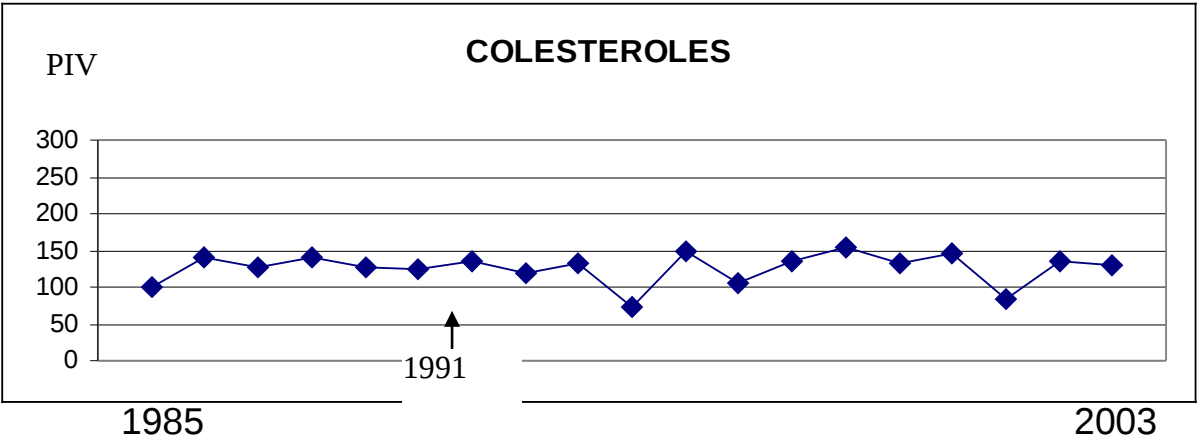


Figura 18. Comportamiento de la determinación de colesterol, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.

Los PIV para este analito, determinado por dos métodos y dos controladores, permitieron su evaluación como buena (Figura 19).



0-50 Excelente - **51-150 Buena** - 151-250 Aceptable - 250 Deficiente

Figura 19. Comportamiento de los colesteroles (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos

TRIGLICÉRIDOS

La determinación de triglicéridos se introdujo en el programa el año 1991 y se mantuvo hasta el final. Se utilizaron dos métodos con principios diferentes <sup>48,69</sup> (figura 20), con muy buen comportamiento demostrado por los PIV ubicados entre 51-150 (bueno) ( figura 21 ).

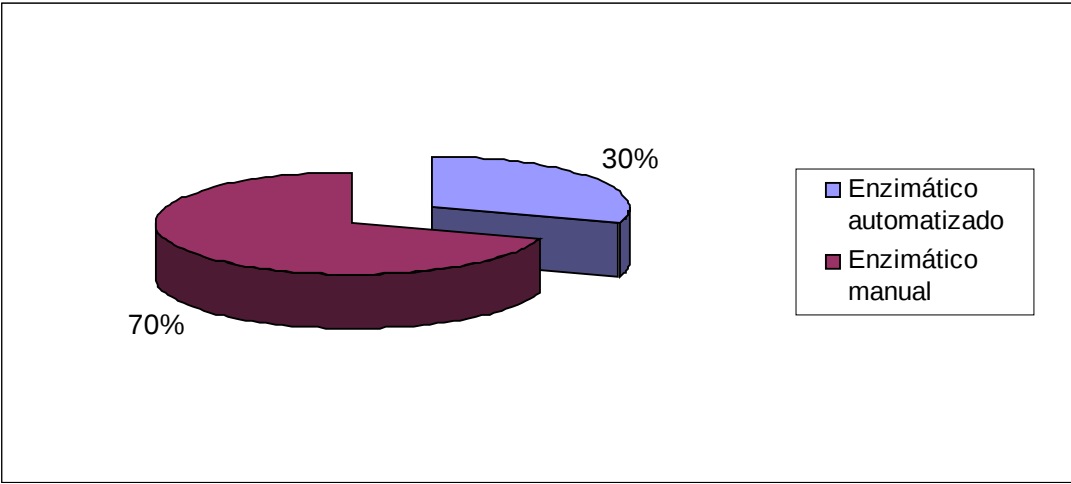
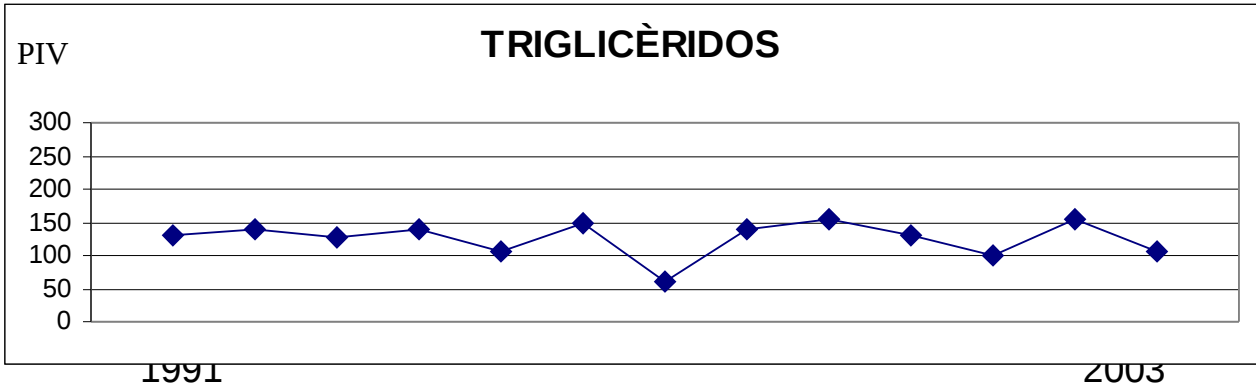


Figura 20. Comportamiento de los triglicéridos, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.



0-50 Excelente - **51-150 Buena** - 151-250 Aceptable - > 250 Deficiente

Figura 21. Comportamiento de los triglicéridos (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

CLOURURO, SODIO Y POTASIO

Los tres elementos siguientes: cloruro, sodio y potasio están incluidos en el grupo de los llamados electrolitos y se analizan frecuentemente en los laboratorios de cuidados intensivos.

CLOURURO

Para este componente, la mayoría de los laboratorios participantes utilizaron el método titrimétrico de Schales y Schales <sup>70</sup> y los restantes con el método de ion selectivo (figura 22).

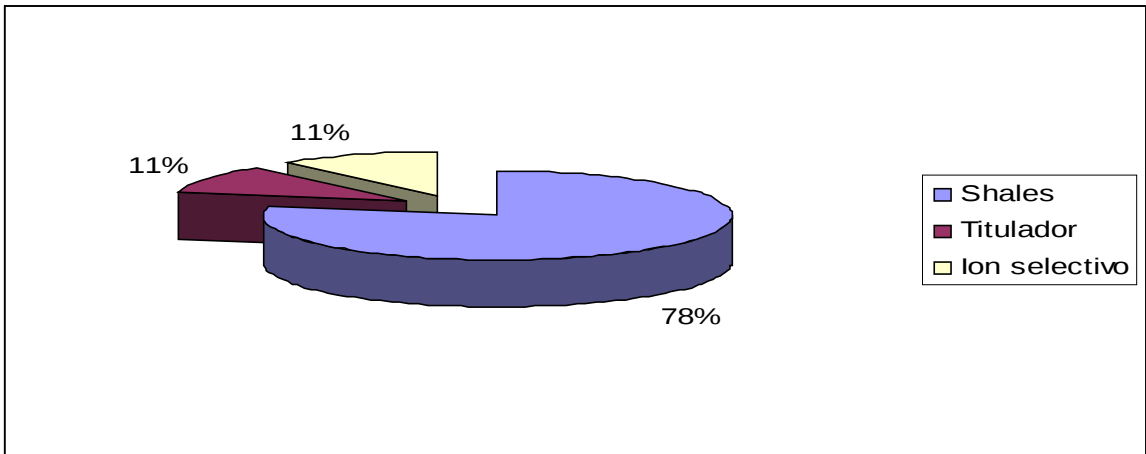
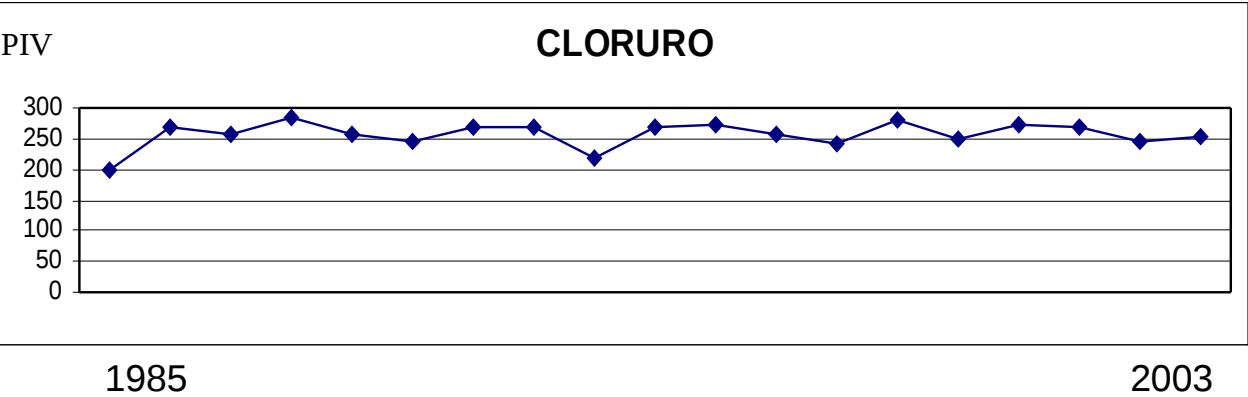


Figura 22. Comportamiento del cloruro, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.

El comportamiento de los PIV, califican el comportamiento del cloruro como deficiente siendo la causa principal de tal evaluación el frecuente uso de la titrimetría, principio que desde la década de los años ochenta se aconsejó abandonar y utilizar los métodos con electrodos de ion selectivo<sup>54, 57</sup> (Figura 23).



0-50 Excelente - 51-150 Buena - 151-250 Aceptable - > 250 Deficiente

Figura 23. Comportamiento del cloruro (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

### POTASIO Y SODIO

El potasio y el sodio fueron determinados con la fotometría de llama, tecnología muy difundida en todo el país y que debe ser sustituida por los electrodos de ion selectivo<sup>71, 72</sup> (Figura 24).

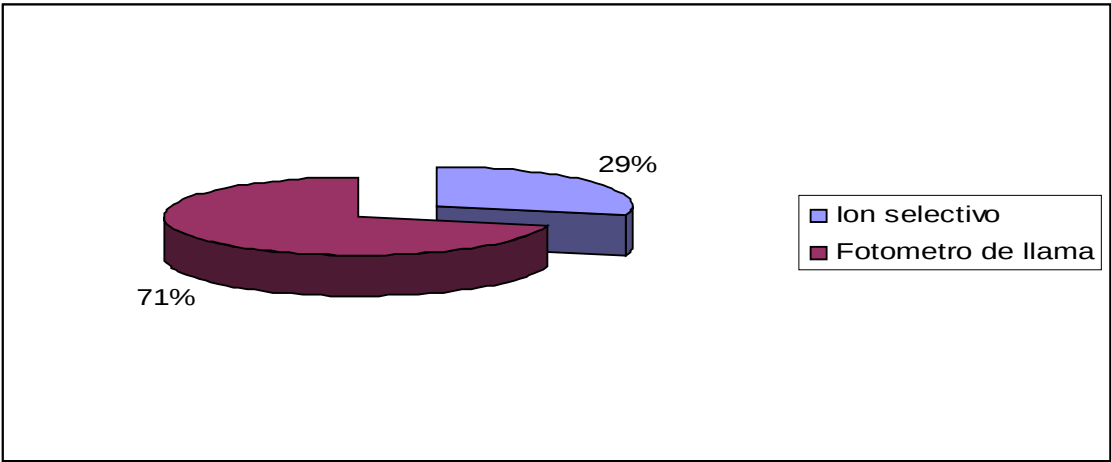
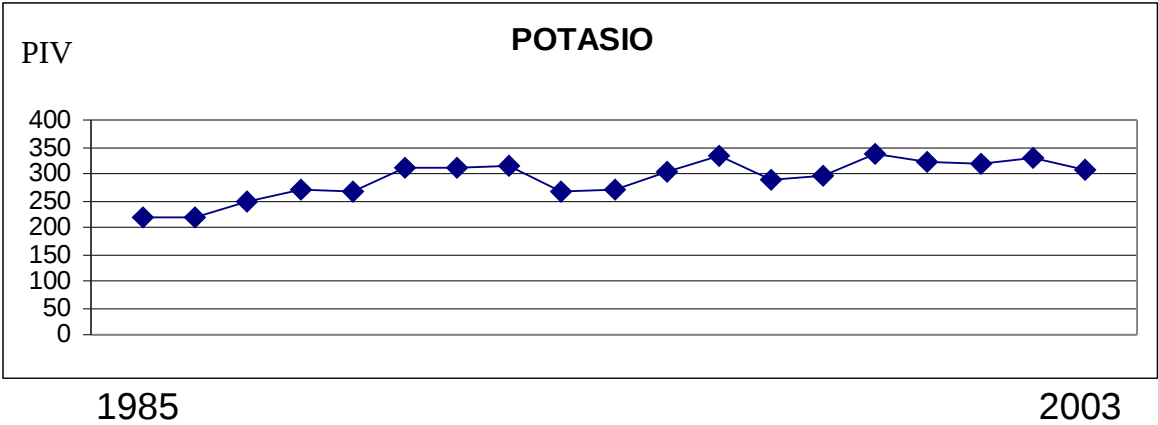


Figura 24. Comportamiento del potasio y el sodio, según método y porcentaje de laboratorios utilizados. 1985 – 2003.

Leyenda: Datos tomados de la Hoja de Recolección de datos.

A la utilización de la fotometría de llama como principio se le unió toda una serie de requisitos para la obtención y preparación de las muestras, que fueron las causas principales de que el PIV del ion potasio se mantuviera por encima de 200 la mayor parte del tiempo (Figura 25).

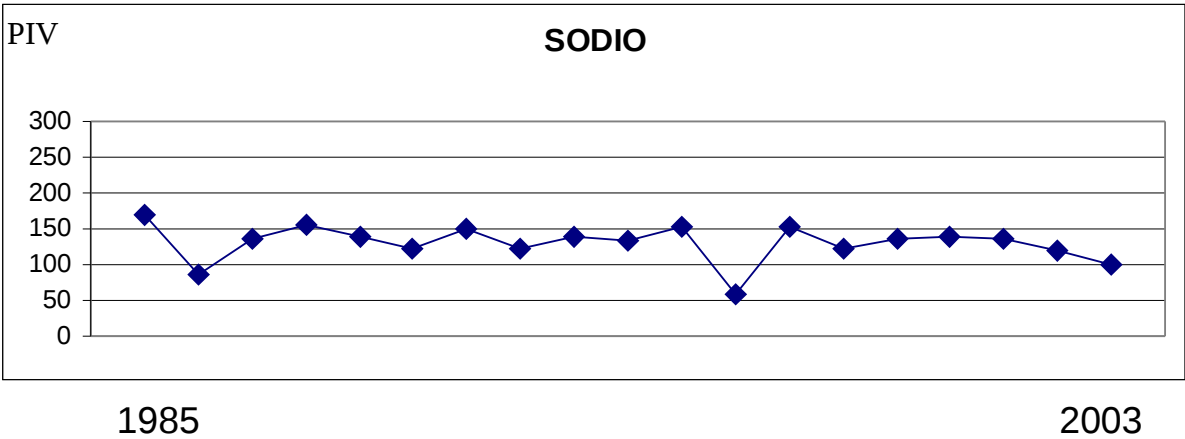


0-50 Excelente - 51-150 Buena - 151-250 Aceptable - **>250 Deficiente**

Figura 25. Comportamiento del potasio (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.

El comportamiento del ion sodio fue totalmente diferente pues los valores del PIV nunca estuvieron por encima de 200. (Figura 26)



0-50 Excelente - **51-150 Buena** -151-250 Aceptable - > 250 Deficiente

Figura 26. Comportamiento del sodio (PIV por año). 1985-2003.

Leyenda: Datos tomados de la hoja de recolección de datos.



## DISCUSION

Durante los años transcurridos la evaluación externa de la calidad de 173 laboratorios, distribuidos por todo el territorio nacional, permitió conocer detalladamente los problemas en cualquiera de sus etapas. Entre las causas de la imprecisión de algunos componentes del programa cubano y la elevación del índice de variación influyeron un conjunto de aspectos entre los que se encuentran la utilización de métodos que ya se habían abandonado internacionalmente por imprecisos o inexactos desde hacía algunos años, lo cual, siempre que fue posible, el CENREF sugirió su sustitución.

La literatura al respecto señala también como fuente de errores en los resultados el estado de los equipos manuales o automáticos en que se realizan las lecturas. Los fallos instrumentales como son la respuesta no lineal, calibración incorrecta, control inadecuado de la temperatura y la longitud de onda errónea, si están presentes, pueden ser la causa de resultados imprecisos e inexactos <sup>43, 44, 47,73-75</sup>.

Los resultados obtenidos en el comportamiento de cada uno de los componentes evaluados reflejan también la preparación y entrenamiento del personal que trabaja en la cuantificación de cada uno de ellos <sup>76</sup>.

En los encuentros que se celebraban anualmente con todos los responsables provinciales de la evaluación externa, se dedicaba la mayor parte del tiempo a la discusión de los problemas detectados y la importancia de todos los aspectos que debían revisarse diariamente para evitar los errores que afectan la calidad de los resultados.

Otro aspecto muy importante y en el cual intervienen no solamente los laboratorios participantes y el centro rector, es la selección de los diagnosticadores para la cuantificación de cada uno de los componentes que serían evaluados.

Dicha selección, siempre que estuvo a nuestro alcance, se realizó incorporando los recomendados internacionalmente. Esta decisión fue importante según lo demuestra como quedaron agrupados, en la medida en que pasaban los años, de acuerdo a su calidad (PIV): excelente, buena, aceptable, deficiente. En este comportamiento jugaron un importante papel aspectos ya mencionados pero que no siempre estuvieron a nuestro alcance como resolverlos totalmente:

- calidad de la preparación de los controladores por el usuario (cantidad y calidad del agua),
- funcionamiento y mantenimiento de los equipos de lectura,
- entrenamiento del personal.,
- la automatización de todo el proceso analítico.

A los 3 primeros mencionados, se suma el último que está al frente, desde la década de los años setenta,<sup>59, 74, 75, 77-79</sup>

Como puede apreciarse en cada una de las figuras que aparecen en los resultados del trabajo predomina la utilización de métodos manuales, lo cual tiene una repercusión negativa en la calidad de los resultados obtenidos.

Los trece componentes evaluados en este estudio son de uso habitual y constituyen la mayor carga de trabajo de los laboratorios clínicos nacionalmente. En el programa cubano y en cualquiera de los programas internacionales están incluidos los electrolitos: cloruro, sodio y potasio de uso constante en los laboratorios de atención a los pacientes gravemente enfermos. En Cuba, los métodos basados en la fotometría de llama y que se habían comenzado a eliminar desde la década de los años setenta no pudieron ser sustituidos totalmente por los iones selectivos, muy precisos y exactos.<sup>80</sup>

Todo lo expuesto en la discusión refleja claramente que la evaluación externa de la calidad es un componente imprescindible para alcanzar un aseguramiento total de la calidad en los laboratorios clínicos.<sup>81-86</sup>

La comparación de los resultados del programa cubano con los establecidos años antes en varios países mostró diferencias en el comportamiento de los componentes controlados como el de La Sociedad Danesa de Química Clínica donde el controlador estaba constituido por una mezcla de suero bovino (70%) y suero equino (30%) y se mantenía estable durante tres años a una temperatura entre 2-8 °C. a diferencia del nuestro que estaba constituido por suero equino. Años

después La Sociedad Noruega, la Sociedad Finlandesa y la Sociedad Alemana incluyeron además de los componentes químicos clínicos los hematológicos, hormonales y urinarios. El programa sueco incluyó elementos farmacológicos como digoxina, fenobarbital, fenitoína y otros

87-90

Los años de experiencia en esta actividad y las posibilidades de utilizar métodos precisos y exactos para cada uno de los componentes juega un papel muy importante en los resultados obtenidos, pero al mismo tiempo permiten la identificación de las áreas analíticas inadecuadas y ayudan a estimular el mejoramiento de ellas. Como fue señalado en páginas anteriores de la discusión pueden presentarse problemas inherentes al diagnosticador utilizado, a los equipos de lectura y a la calidad de los calibradores, por citar algunas, cuya influencia negativa, única o combinada, se reflejará en los resultados y que por determinadas razones, dichos problemas, no pueden resolverse de inmediato. En oportunidades y como ocurrió en el programa cubano hay que mantenerlas pero bajo constante vigilancia.<sup>91-97</sup>

La experiencia adquirida durante años en el control interno de la calidad (intralaboratorios) y la constante revisión de los materiales publicados internacionalmente exponiendo las ventajas de la asociación de dicho control al de la evaluación externa de la calidad (interlaboratorios) jugaron un papel decisivo en el diseño de un programa cubano acorde con nuestro sistema nacional de salud<sup>3,5,18,20-22,35,76-79,93</sup>, con la participación de las catorce provincias y un municipio especial.

Los resultados obtenidos en la evaluación externa de los trece componentes expresan variaciones que tuvieron su origen en uno o varios de los aspectos siguientes:

- a) El fundamento de los métodos químico clínicos utilizados para la cuantificación de cada uno de los trece componentes evaluados,
- b) Comportamiento de los equipos manuales o automáticos para cuantificar cada uno de los componentes evaluados,
- c) No revisión de los resultados obtenidos antes de enviarlos al centro coordinador.
- d) Personal con calificación y entrenamiento insuficiente.<sup>98,99</sup>

Los aspectos señalados en el párrafo anterior constituyen importantes factores en el aseguramiento de la calidad en los laboratorios. Si no son atendidos cuidadosamente pueden dar lugar a que se introduzcan errores en cualquiera de las tres fases: preanalítica, analítica y posanalítica y tendrán su expresión en el resultado enviado por el laboratorio participante, expresándose en su evaluación.

La experiencia de años en esta actividad la ha hecho insoslayable al promover la calidad analítica de los laboratorios (región, provincia, país o entre países) y de esta forma reducir las variaciones de los resultados obtenidos para la misma muestra y componentes en diferentes laboratorios y ofrecer entonces información sobre el estado del arte para cada uno de ellos, al hacer posible que los resultados obtenidos en

laboratorios diferentes fueran comparables y complementaran durante años al control interno de la calidad.<sup>100</sup>

Todo lo expuesto, refleja claramente que la evaluación externa de la calidad es un componente imprescindible para alcanzar un aseguramiento total de la calidad en los laboratorios clínicos.

Esta primera experiencia en la Evaluación Externa de la Calidad durante dieciocho años ha dejado bien establecidos los pasos a dar, cuando se reinicie, para alcanzar el mejoramiento continuo de la calidad de los laboratorios clínicos nacionalmente.

## CONCLUSIONES

1. El comportamiento de los trece componentes evaluados durante dieciocho años, permitió conocer, documentar y demostrar la calidad de cada uno de los procedimientos evaluados. Durante los años en que se mantuvo funcionando el programa la evaluación de los trece componentes se comportó de la siguiente forma: Excelente: ninguno; Buena: creatinina, calcio, proteínas, albúmina, colesterolos, triglicéridos y sodio; Aceptable: glucosa, urato, y fosfato Deficiente: urea, potasio y cloruro.
2. La información aportada por el programa estableció las bases para aconsejar al universo participante el abandono de algunos métodos de análisis por su imprecisión e inexactitud.
3. Que el comportamiento de los resultados de los análisis estaban directamente relacionados con la calidad del método utilizado.

## RECOMENDACIONES

1. Proponer a las instancias correspondientes, reiniciar el Sistema de Evaluación Externa de la Calidad en el Segundo y Tercer Nivel en química clínica.
2. Una vez reiniciado el proceso, extender el universo del programa e incluir al total de las áreas diagnósticas del laboratorio clínico: hematología, endocrinología, inmunología, nefrología y oncología.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Thielmann K. Principios de Metodología en Bioquímica Clínica La Habana: Editorial Organismos 1973; (3):77-93.
2. Lippi G, Guidi G. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2007;45(6):720-27.
3. Rodríguez N, Álvarez R, Rodríguez CL, Díaz S. Control Interlaboratorio en Hospitales y Policlínicos de la República de Cuba. Ministerio de Salud Pública, La Habana; 1976. pp. 120-156.
4. Lequin RM. Traceability in laboratory medicine. Biochim Clin 2003;27(1):230-33.
5. Uldall A. Quality assurance of the analytical process by evaluating results on quality testing materials and on patient specimens. Scand J Clin Invest 1987;187(47):47-67.
6. Plebani M. External quality assessment programs: past, present and future. Jugoslav Med Biochem 2005; 24(3):201-6.

7. Bewarder N, Muller P. External quality control program for inter-laboratory quality control. *Anticancer Research* 2000;20(6):5213-6.
8. Cruz CL. Fase analítica. En: Suardíaz J, Cruz CL, Colina A. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2004. pp18-33
9. Thue G, Klovning A, Sandberg S. External quality assessment of general practice laboratories: organizational issue and interpretation of feedback reports. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(2):103-10.
10. Whitehead TP. Principios de control de calidad WHO. *Lab* 1976;76(1):1-133.
11. Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory medicine: challenges and opportunities. *Clin Chem* 2007;53(10):1730-33.
12. Sandle LN. The management of external quality assurance. *J Clin Path* 2005;58(2):141-44.

13. Muller M. Traceability in laboratory medicine. Accred Qual Assurance 2007;28(3):97-104.
14. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations Clin Chim Acta. 2004; 342(1):23-39.
15. Pansini N, Di Serio F, Tampoia M. Total testing process: appropriateness in laboratory medicine. Clin Chim Acta 2003;333(2):141-45.
16. Tholen D. Impact of international standards and initiatives on proficiency testing for medical laboratories. Accred Qual Assur 2004;9: 653-56.
17. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2007;45(6):720-27.

18. Belk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analysis in medical laboratories. Am J Clin Path 1947;17(7):853-61.
19. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. Am J Clin Pathol 1950; 20:1059-66.
20. Shewhart WA. Economic control of quality of the manufactured product. Van Nostrand Co. 1931, New York. 129-146.
21. Ricós C, Baandenhuijsen H. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization. EQA News 2000;11(1):32-7.
22. Thienpont L, Stockl D, Kratochvila J, Friedecky B, Budina M. Trueness verification in european external quality assessment schemes: time to care about the quality of the samples. Scand J Clin Lab Invest 2003;63(3):195-202.

23. Lawson N, Howanitz P. The quality assurance service from College of American Pathologist (CAP). Arch Pathol Lab Med 1997;121(9):1000-8.
24. Libeer JC, Boley Nick. Proficiency testing in analytical chemistry, microbiology and laboratory medicine. Accreditation and Quality Assurance 2004;9(7):434-36.
25. Blom M, Brock A, Christensen F, Christensen NJ, Dyerberg J, Lauritsen OS, et al. External quality assessment programs in Denmark. Scand J Clin Lab Invest 1984;44(suppl 172):175-8.
26. Gronroos P, Hohenthal U, Karjalainen E, Karjalainen U, Leskinen E, Pikkarainen R. External quality assessment programs in Finland. Scand J Clin Lab Invest 1984;44 (Suppl 172): 179-86.

27. Theodorsen L, Bjornstad P, Skrede S. External quality assessment programs in Norway 1976-1972. Scand J Clin Lab Invest 1984;44 (Suppl 172) 187-189.
28. Mammen J, Chandran S. External quality assessment scheme for hemostasis in India. Semin Thromb Hemost 2007;33(5):265-72.
29. Kallner A, Lindstedt S, Verdier CH. External quality assessment programs in Sweden on a coordinated regional basis. Scand J Clin Lab Invest 1984;44(Suppl172):191-2.
30. McQueen MJ. Laboratory quality assurance at the international level: The role of nongovernmental organizations. Journal of International Federation of Clinical Chemistry 1997;9(4):144-50.
31. Verwilghen RL. The role of standardization in quality assurance. Ann Ist Super Sanita 1995;31(1):15-9.

32. Cowley H, Cruz CL. Programa de control de calidad externo en laboratorio clínico. Rev Lab Clín 1982;2(1):14-9.
33. Cruz CL. Control de calidad en el laboratorio clínico. Dirección Nacional de Asistencia Médica. MINSAP, La Habana; 1983. pp 32-49
34. Cowley H, Pentón E, López P, Sarracent J, Cruz CL, Álvarez R, et. al Convenio Minsap-Cenic. Laboratorio de Referencia Central y Control de Calidad. Programa de Control de Calidad Externo del Laboratorio Clínico. Actualidades en Lab Clin 1982;2(3):14-29.
35. Morejón M, Ramos JR, Ocanto OL, Abreu T. Control de Calidad en el Laboratorio Clínico del Nivel Primario de Atención. Rev Cub Med 1987;26(8):886-97.
36. Nielsen GM. Analytical problems related to pH of control materials. EQA News 2002;13(2):19-23.

37. Kimberley GC, Muraski M, Skeel J Latisha G, Lacenson J, Gronowsky A. Between a rock and a hard place: disclosing medical errors. Clin Chem 2006;52(9):1809-14.
38. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. Clin Chem 2002;48(5):691-8.
39. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Principles of clinical laboratory accreditation, Nancy; 2003.
40. Burnett D, Blair C, Haeney MR, Jeffcoate SL, Scott KW, William DL. Clinical pathology accreditation: standards for medicine laboratory. J Clin Path 2002;55(10):729-33.
41. Boone J. A history of the quality control gap in the clinical laboratory. Lab Medicine 2005;36(10):611-13.



42. Sciacovelli L, Secchiero S. External quality assessment: an effective tool for clinical governance in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2006;44(6):740-49.
43. Westgard JO. Charts of operational process specifications for assessing the precision, accuracy and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria. Clin Chem 1992; 38(7):1226-33.
44. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of methods and participant bias and standard deviation. EQA News 2000;11(1):99-111.
45. Sierra RI, Ortiz P, Suárez ME, González R. External quality scheme program of the Mexican Association of Clinical Biochemistry. EQA News 2003;14(3):51-60.

46. Compendium of Advanced External Quality Assurance in Clinical Biochemistry, EQALM. EQA News 2000;11(1):1-15.
47. Uldall A, Pikkarainen R, Vesterbacka T. Reference Intervals: an important quality issue supported by an EQA survey. EQA News 1995;6(4):71-6.
48. Butner J. Reference materials and reference methods in laboratory medicine: a challenge to international cooperation. Eur J Clin Chem Biochem 1994;32(8):571-7.
49. Trinder P. Determination of glucose using glucose oxidase with alternative oxygen acceptor. J Clin Path 1969; 22(2):158-61.
50. Sandle L. The management of external quality assurance. J Clin Pathol 2005;58:141-144.
51. Carter JY, Lema EO, Materu S. Developing external quality assessment programs for primary health: care level in resource

- limited countries. Journal for Quality Comparability and Reliability in Clinical Measurements 2002;7(5):345-50.
52. Sarkozi L, Simson E. The effects of total laboratory automation on the management of a clinical laboratory: retrospective analysis of 36 years. Clin Chim Acta 2003;329(1):89-94.
53. Chaney AL, Marbach EP. Modified reagents for determination of urea and ammonia. Clin Chem 1962;8(2):130-2.
54. Howanitz P. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. Arch Path Lab Med 2005;129 (10):1252-61.
55. Cruz CL, Santana S, Prieto AM. Influencia del efecto de matriz del suero control sobre el estado actual de la determinación de urea. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 1993;27(4):439-43.

56. Cruz CL, Santana S. Proyecto urea: estado actual de su determinación. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 1993;27(4):445-57.
57. Plebani M. Errors in clinical laboratory or error in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2006;44(6):750-59.
58. Slot C. Plasma creatinine determination. A new and specific Jaffé reaction method. Scand J Clin Lab Invest 1965;17(4):381-87.
59. Krower J. A recommended improvement for specifying and estimating serum creatinine performance. Clin Chem 2007; 53(9):1715-16.
60. Reed AH, Henry RJ. Accuracy, precision, quality control and statistic. In: Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia: Editorial W.B. Saunders; 1996:285-338.

61. Kenny D. A study of interferences in routine methods for creatinine measurement. Scand J Clin Lab Invest. 1993;53(suppl 212):43-7.
62. Middle JG, Libeer JC, Malakhov V. Characterization and evaluation of external quality assessment scheme serum. Clin Chem Lab Med 1998;36(2):119-30.
63. Goldenberg H. Simplified method for the estimation of inorganic phosphorus in body fluids. Clin Chem 1966;28(3):152-60.
64. Meeanson S, Lindeman N. Selecting automation for the clinical chemistry laboratory. Arch Pathol Lab Med 2007;131(7):1063-69.
65. Blaabjerg O, Blom M, Gry H, Hyltoft P, Uldall A. Appropriate sera for calibration and control of specific protein assay. Scand J Clin Invest 1993; 53 (suppl 212):13-5.
66. Rinsho B. Quality management system in the medical laboratory. ISO 15189 and laboratory accreditation 2004;52(3):274-8.

67. Cooper GR, Smith SJ, Duncan IW, Mather A, Fellows WD, Foley T, et al. Interlaboratory testing of the transferability of a candidate reference method for total cholesterol in serum. Clin Chem 1986;32(6):921-29.
68. Warnick GR, Myers GL, Cooper G, Rifai N. Impact of the Third Cholesterol Report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the Clinical Laboratory. Clin Chem 2002;48(1):11-7.
69. Scchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, Plebani M. Appropriateness of cholesterol and triglycerides reporting checked by External Quality Assessment Programs. Clin Chim Acta 2003;333(2):221-30.
70. Schales O. A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. J Biol Chem 1941;140(3):879-84.

71. Maas AHJ. IFCC reference methods for measurement of pH, gases and electrolytes in blood: reference materials. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29(4):253-61.
72. Dryer RL. Semimicro flame photometry of serum sodium and potassium Clin Chem 1956;2(2):112-16.
73. Ricós C, Hernández A, Jiménez CV. Validation of target values in EQA schemes. EQA News 1997;8(3):49-54.
74. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem 2007;53(7):1338-42.
75. Gernand W. How reliable are critical errors calculation. Clin Chem 2006;52(5):895-96.
76. Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. Clin Chim Acta 2005;355(1-2):1-12.

77. Biesheuvel C, Irwig L, Bossuyt P. Observed differences in diagnostic test accuracy between patient subgroups: is it real or due to reference standard misclassification. Clin Chem 2007; 53(10):1725-29.
78. Shepherd J, Baldwin B. Interference in measurement of potassium caused by bacterial contamination of an analyzer. Clin Chem 2004;50(12):2463-64.
79. Kroll M. Evaluating interference caused by lipemia. Clin Chem 2004;50(11):1968-69.
80. Chovel ML, Sterling AL, Abreu I, Reyes N, García M. Quality Assurance Program in the Biological National Control Laboratory of Cuba. EQA News 2003;14(3):34-42.
81. Berte LM. Patient safety: getting there from here-quality managements the best patient safety program. Clin Leadersh Manage Rev 2004;18:311-15.



82. Stroobants A, Goldschmidt H, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. Clin Chim Acta 2003;333(2):169-76.
83. Shaw CH. Measuring against clinical standards. Clin Chim Acta 2003;333(2):115-24.
84. Uldall A, Siloaho M. How to initiate improvements of analytical quality in areas with limited resources. EQA News 1996;7(1):12-6.
85. Hyltoft P, de Verdier CH, Groth T, Fraser CG. On the influence of analytical bias on diagnostic misclassification. Clin Chim Acta 1997;260(2):189-206.
86. Shattner A. The unbearable lightness of diagnostic testing: time to contain inappropriate test ordering. Postgrad Med J 2008;84(988):618-21.

87. Spannagl M, Dick A, Reinauer H. External quality assessment schemes in coagulation in Germany: between regulatory bodies and patient outcome. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:259-64.
88. Vassault A, Dumont G, Labbe D. Evaluation externe de la qualité en biochimie: bilan et perspectives. *Revue Francaise des Laboratoires* 1994;262(1):53-9.
89. Weykamp C, Libeer J, Jean C, Tukainen U, Henriksen G. Supranational EQAS: HbA1c in Belgium, Denmark, Finland and The Netherlands. *EQA News* 2005;16(1):9-16.
90. Reinauer H. External Quality Assessment Schemes for clinical chemistry in Germany. *Ann Ist Super Sanità* 1995;31(1):77-86.
91. Libeer J. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta* 2001; 309(2):173-7

92. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. Clin Chim Acta 2003;333(2):131-9.
93. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Zaninotto M, Plebani M. Interpretative comments and reference ranges in External Quality Assessment Programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness. Clin Chim Acta 2003;333(1):209-19.
94. Biesheuvel C, Irwig L, Bossuyt P. Observed differences in diagnostic test accuracy between patient subgroups: is it real or due to reference standard misclassification. Clin Chem 2007; 53(10):1725-29.
95. Browning DM, Bullock DG. The quality of extra-laboratory assays: evidence from external quality assessment surveys. Ann Clin Biochem 1987;24(1): 97-105.

96. Lippi G, Guidi G, Plebani M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2006;44(4):358-65.
97. Uldall A, Blaabjerg O, Elfving S, Elg P, Gerhardt W, Holmberg H et al. A programme for assigning target values for external quality assessment schemes in countries with no authorized reference laboratories. Scand J Clin Lab Invest 1993; 53(suppl 212):31-7.
98. Scott M, Bruns D. Improving training in laboratory medicine. Clin Chem 2006;52(6):915-16.
99. Ehrmeyer Sharon S. Performance of external quality control systems. Lab Med 1989;20(8):428-30.
100. Miller GW. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment schemes. Clin Chem Acta 2003;327(1):25-37.

