

101
28/05



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

APLICACION DE LOS GRAFICOS DE CONTROL EN LA PREPARACION
DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DE GLUCOSA Y HEMOGLOBINA

T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
Presenta

ERNESTO SARMIENTO RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pags.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	11
RESULTADOS	15
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	33
RESUMEN	36
APENDICE	39
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

Antecedentes

El creciente aumento en la demanda de servicios médicos en general, y particularmente en los exámenes de laboratorio, aunado al progreso tecnológico que está caracterizando estas determinaciones analíticas, han propiciado que sea apremiante la exigencia de establecer y cumplir normas que conduzcan a un control de calidad, que permita contar con la seguridad y confianza respecto a la exactitud de los resultados proporcionados.

Las numerosas mediciones químicas en sangre, además de depender de la habilidad técnica del analista, dependen también de la pureza de la materia prima y la óptima preparación de reactivos a partir de ella.

Es responsabilidad del Laboratorio de Preparación de Reactivos del I.M.S.S., que los estándares y reactivos elaborados ahí, posean la seguridad funcional mínima exigida, pues to que de ello depende en gran porcentaje que los resultados obtenidos de las determinaciones analíticas que se practican en clínicas y hospitales del Instituto en todo el país, estén de acuerdo a su valor real. Es por ello que se escogieron para aplicarles un control de calidad los reactivos (ortotoluidina) para determinar glucosa y (drabkin) para determinar hemoglobina, debido a que son estos estudios los que más demanda tienen en los Laboratorios de Análisis Clínicos. Todo esto puede ser sometido por su expresión numérica al análisis estadístico.

Los gráficos de control son una herramienta importante en el control estadístico de calidad, y su aplicación provee una información para confirmar o modificar los métodos de inspección; en sí constituyen una ayuda invaluable para proporcionar una base con respecto a tomar decisiones de carácter general para aceptar o rechazar productos comprados o elaborados en el propio laboratorio.

Una de las principales motivaciones que condicionaron el desarrollo del presente trabajo es el hecho de que no se ha efectuado ningún estudio que involucre el control de calidad de los reactivos a nivel de producto terminado aplicando los gráficos de control.

GENERALIDADES

Control de Calidad

El control de calidad comprende todas las técnicas y actividades encauzadas hacia la producción, con mínimo costo, de productos eficientemente utilizables, con seguridad de funcionamiento y de duración razonable; analiza e identifica las causas de variación, y se apoya en la idea de que la calidad puede definirse, medirse y controlarse, y que es el resultado de un análisis formal y de acción correcta que se toma a la vista de los resultados obtenidos.

El objeto del control estadístico de calidad es establecer rutinas y procedimientos de inspección normalizados apoyados en métodos estadísticos, que permitirán detectar y minimizar errores que se presentan.

Antiguamente la inspección era esencialmente una función de policía para poder separar las unidades buenas de las malas. La llegada de los métodos estadísticos, hizo posible el estudio del comportamiento de un proceso, con la idea de controlar los resultados. De este modo el control de la calidad se fué convirtiendo en una organización constructiva y colaboradora de la producción, en lugar de ser simplemente un archivo de resultados y especulaciones.

Cálculo de la media de los valores de X o sea \bar{X}

Es el promedio de un conjunto de valores X y se obtiene sumando todas las observaciones que lo componen y dividiendo por el número de elementos del mismo:

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n X_i \hat{f}(X_i)$$

Cálculo de la media de los valores de \bar{X} o sea $\bar{\bar{X}}$

Es el promedio de un conjunto de valores de \bar{X} y se obtiene sumando todas las observaciones que lo componen y dividiendo por el número de elementos del mismo:

$$\bar{\bar{X}} = \sum_{i=1}^k \bar{X}_i \bar{f}(X_i)$$

Desviación estándar

Es la raíz cuadrada de la desviación cuadrática de un conjunto de números respecto al promedio del ensayo. Su expresión algebraica es:

$$s = \sqrt{\frac{n}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \hat{f}(X_i)}$$

Donde X_i son los valores numéricamente diferentes en la muestra; n el número de mediciones; \bar{X} es la media aritmética; y $n f(X_i)$ es la frecuencia.

Distribuciones

La mayoría de las distribuciones pueden describirse en forma concisa con dos tipos de medidas. Una, la medición de la tendencia central (la media aritmética \bar{X} es con mucho la medida más empleada de la tendencia central), indica en donde se encuentra el centro de la distribución. Otra, la medición de la dispersión indica la difusión de la distribución. En el control de calidad se usan ampliamente dos medidas de dispersión, la amplitud y la desviación estándar.

Teorema límite central

Si se toman muestras aleatorias de tamaño n de una población con media \bar{X} y desviación estándar S , la distribución de muestreo de las \bar{X} será una distribución aproximadamente normal; la media de la distribución de muestreo será igual a \bar{X} , y la desviación estándar de la distribución de muestreo (S) será igual a S / \sqrt{n} .

Límites acotados en la curva normal

En una distribución normal el 68.26 por ciento de los sucesos caen dentro del intervalo de una desviación estándar a ambos lados de la media, todos excepto un 4.54 por ciento caen en un intervalo de dos desviaciones, y un 99.73 por ciento está comprendido en un intervalo de tres desviaciones estándar.

Elección del criterio de formación de subgrupos

Un subgrupo debe estar formado por elementos que estén fabricados lo más cercanos posibles en el tiempo; el siguiente subgrupo, por elementos fabricados posteriormente también en un corto espacio de tiempo, y así sucesivamente; especialmente cuando el principal objetivo de estos gráficos es detectar los cambios de la media del proceso.

Hablando en términos generales, los subgrupos deben elegirse de forma que sean lo más homogéneos posibles y que de uno a otro permitieran la máxima variación. Aplicándolo a los gráficos de control de la producción, esto significa no perder de vista el orden de las operaciones de producción.

Elección del tamaño y frecuencia de los subgrupos

Se ha sugerido que el tamaño ideal del subgrupo sea de cuatro elementos. En la aplicación industrial del gráfico de control el tamaño más comunmente usado parece ser cinco. Siguiendo la idea fundamental del gráfico de control de seleccionar los subgrupos de manera que la variación dentro del mismo sea mínima, es conveniente que estos subgrupos sean lo más pequeño posible. Por otra parte, desde el punto de vista estadístico, es mejor un tamaño de cuatro que uno de tres o de dos elementos. La distribución de X se acerca más a la normal para subgrupos de cuatro o más componentes aunque procedan de una población no normal; este hecho resulta muy útil en la interpretación de los límites del gráfico de control.

No se han formulado reglas generales que determinen la frecuencia de toma de muestras. En cada caso, debe decidirse

según las circunstancias consideradas, por una parte, el costo de tomar y analizar las mediciones y, por otra, los beneficios que van a derivarse de la actuación basada en los gráficos de control.

Decisión del número de subgrupos necesarios para el cálculo de los límites de control

Cuanto menor sea el número de subgrupos empleados, más pronto la información así obtenida proporcionará un criterio para poder actuar, pero menos será su garantía.

En el terreno estadístico es conveniente que los límites de control se establezcan en base a. por lo menos 25 subgrupos.

Cálculo de los límites 3-desviaciones estándar en los gráficos de control de \bar{X} a partir de S como medida de dispersión

El valor de $3 S_{\bar{X}}$ puede calcularse de la relación

$$S_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$3 S_{\bar{X}} = \frac{3 S}{\sqrt{n}}$$

Luego las fórmulas de los límites de control 3-desviaciones estándar con S son:

$$\text{Límite de Control Superior } \bar{X} = \bar{\bar{X}} + 3 S_{\bar{X}}$$

$$\text{Límite de Control Inferior } \bar{X} = \bar{\bar{X}} - 3 S_{\bar{X}}$$

Cálculo de los límites 3-desviaciones estándar en los gráficos de control de S

Se obtiene la desviación estándar media (\bar{S}). luego con ayuda de los factores B_4 y B_3 de la tabla D (ver apéndice), se calculan los límites de control:

$$\text{Límite de Control Superior } S = B_4 \bar{S}$$

$$\text{Límite de Control Inferior } S = B_3 \bar{S}$$

Límites de control y límites de tolerancia

Límites de control

Una vez que se han unido y se han utilizado los datos estadísticos, se presenta una importante pregunta con relación a la determinación de los límites en los gráficos de control. ¿ A qué nivel deben fijarse los límites de control?

Si se fijan límites muy estrechos y cercanos a la media o a la desviación estándar media en las gráficas de la media y de la desviación estándar, la probabilidad de cometer un error de tipo 1 aumenta. El error de tipo 1 está basado sobre la suposición equivocada de que el proceso está fuera de control cuando en realidad está controlado. Esto es probable ya que varios valores muestrales, mediante la variación al azar pueden caer fuera de los límites de control cuando estos son muy estrechos.

Por otra parte, si se establecen límites muy amplios, aumentará la oportunidad de cometer un error de tipo 2. El error de tipo 2 está basado en la suposición equivocada de que el proceso está controlado cuando en realidad está fuera de control.

Una práctica común industrial, y que en esta tesis se aplica, es usar límites de control 3-desviación estándar para disminuir el riesgo de cometer errores de tipo 1 y de tipo 2.

Límites de tolerancia

Los límites de tolerancia en vez de estar determinados estadísticamente, quedan determinados cuando el producto es diseñado. Los químicos pueden especificar que un reactivo debe conformarse a ciertas características, pero que se permitirán tolerancias de más o de menos.

Sí los límites de control estadístico se encuentran dentro de los límites de tolerancia, entonces habrá poco problema en términos de cumplir con las especificaciones; en caso contrario se tomarán las medidas correctoras pertinentas, llegandose en casos extremos a utilizar nuevos métodos de producción.

En el presente trabajo se tomará el límite de tolerancia igual al límite de control.

Indicaciones de la existencia o falta de control

Cuando por causa de los puntos que caen fuera de los límites de control, se dice que un proceso está fuera de control, es como decir "existen causas atribuibles de variación que no forman parte del sistema de causas constantes". Cuando se emplean límites 3-desviación estándar existe un gran margen de confianza de que esto sea así, ya que raramente un sistema de causas constantes será responsable que un punto se encuentre fuera de los límites de control.

Por el contrario, cuando todos los puntos están comprendidos entre los límites de control, no puede afirmarse con la misma seguridad que "no existen causas atribuibles de variación, sino solo un sistema de causas constantes.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

La realización práctica del estudio para el control de calidad de los reactivos (ortotoluidina) para determinar glucosa y (drabkin) para determinar hemoglobina, se efectuó en el Laboratorio de Preparación de Reactivos del I.M.S.S., y suponen lo siguiente:

Por análisis estadístico de un número de mediciones repetidas de la misma substancia en uno y diferentes lotes, pueden conocerse las variaciones en amplitud y tendencia que presentan los resultados, aplicando un criterio estadístico, la desviación estándar.

Esta información traduce las variaciones debidas a factores que no puede controlar el analista: errores de pipeta, errores de pesada, variaciones de tiempo y de temperatura, errores instrumentales y calidad de los reactivos.

Debe recordarse siempre que la información dada por el gráfico de control está influenciado, tanto por las variaciones relativas a la propia medición, como a las variaciones de la cualidad medida. Cualquier método de medida posee su propia variación intrínseca, que es importante no incrementar mediante errores cometidos al leer los instrumentos de medida o al registrar los datos.

Así pues, aquí se tratará de obtener como causa de variación las condiciones constantes de preparación y el funcionamiento de los reactivos, dando por hecho que el químico deberá atender a todas las causas de variación que puedan controlarse mediante una técnica depurada y una buena instrumentación.

Instrumentación, material y métodos

Se usó un espectrofotómetro digital marca Perkin Elmer, y un espectrofotómetro Coleman Jr. modelo 6/20.

El material usado es el que se encuentra comunmente en cualquier laboratorio de Química Clínica.

El método usado se tomó del Manual de Procedimientos del Laboratorio Clínico del propio Instituto, en virtud de que la utilización de los reactivos se hará en los diferentes laboratorios de sus unidades médicas.

Elección de la variable

La variable que se eligió tenía que ser una magnitud que pudiera medirse y expresarse con números, y se decidió por medir las absorciones.

Bases del procedimiento experimental

El procedimiento experimental tiene como fundamento básico la relación definida entre la cantidad de radiación absorbida y la cantidad de la especie química absorbente presente en la cubeta.

Calidad relativa a condiciones constantes de preparación del reactivo para determinar hemoglobina

En el caso del reactivo para determinar hemoglobina, el valor de la absorción que se obtenga (a longitud de onda conveniente), será consecuencia de las especies absorbentes de que está constituido y por tanto, al haber condiciones

constantes de preparación se obtendrá también un mismo valor de absorción, el cual utilizaremos para evaluar la calidad del mismo; se procedió de la siguiente manera:

Se obtuvo el espectro de absorción de este reactivo y así se pudo escoger la longitud de onda donde hay máxima absorción, esta fué de 420 nm.

Se escogieron 25 subgrupos de 25 lotes diferentes, constituido cada subgrupo de 4 elementos fabricados lo más cerca posibles en el tiempo, se hidrataron y aforaron a dos litros; luego se procedió a medir la absorción de las soluciones de cada frasco a 420 nm. Los resultados se anotaron en las hojas de registro para el gráfico \bar{X} y S, y se construyeron los gráficos de control referentes a condiciones constantes de preparación de este reactivo.

Calidad relativa a funcionamiento del reactivo para determinar hemoglobina

Para conocer la característica de funcionamiento de este reactivo, se hizo reaccionar cada elemento (solución de drabkin) de los 25 subgrupos con sangre total de concentración constante (18 g./100 ml.). Luego se midió la absorción a longitud de onda de 540 nm.

Para observar la estabilidad de este reactivo (una vez hidratado), con respecto al tiempo, a temperatura ambiente y guardado en frasco ámbar, el estudio sobre funcionalidad se efectuó 45 días después de hidratado.

Los resultados se anotaron en las hojas de registro para el gráfico \bar{X} y S, y se construyeron los gráficos de control referente a funcionamiento de este reactivo.

Calidad relativa a funcionamiento del reactivo para
determinar glucosa

Se obtuvo el espectro de absorción de la mezcla en equilibrio de glicosilamina y la correspondiente base de Schiff, formada al hacer reaccionar el reactivo de ortotoluidina y glucosa; así se pudo escoger la longitud de onda de máxima absorción, esta fué de 630 nm.

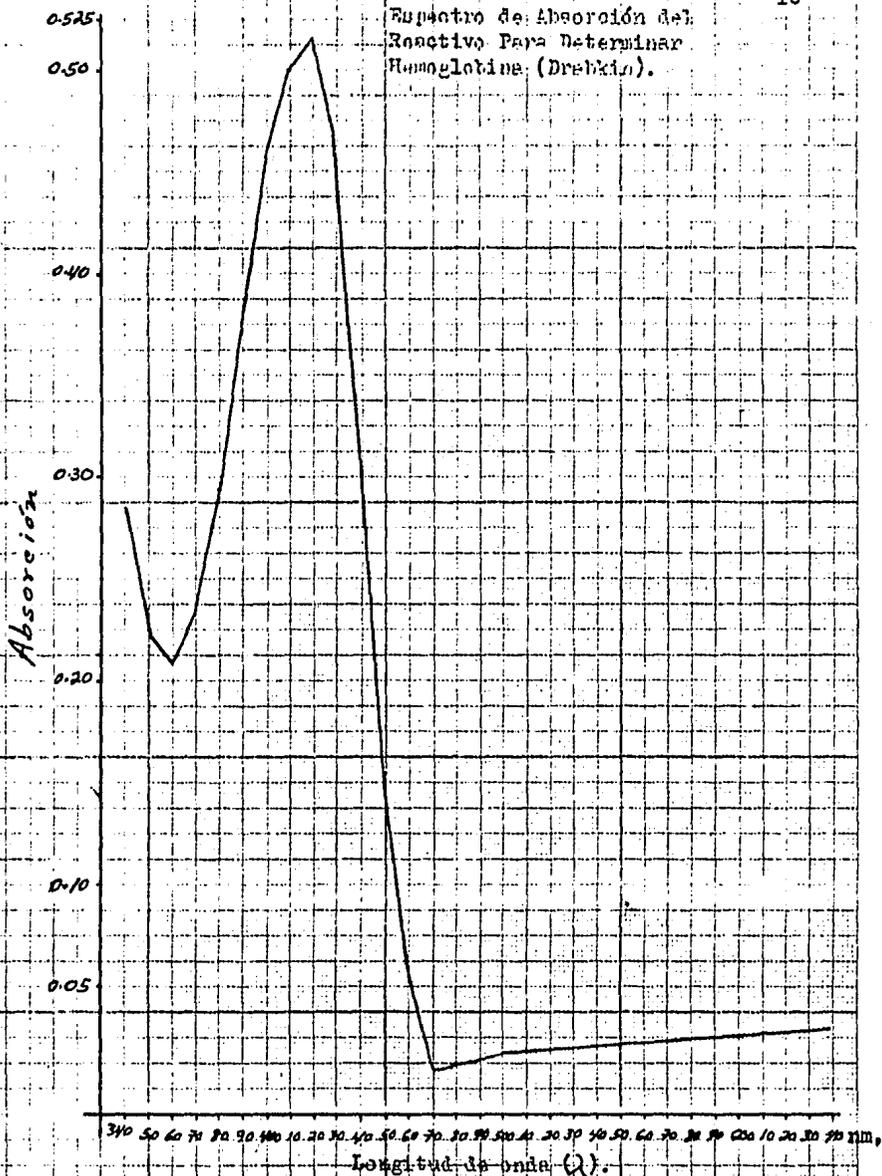
Cada lote consta de 10 matraces de 10 litros de capacidad cada uno. Se muestrearon los 10 matraces de cada lote (de un total de 15 lotes) y se construyeron dos subgrupos de cinco elementos cada uno. Posteriormente se hizo reaccionar cada elemento (reactivo de ortotoluidina) de los subgrupos con un estándar de glucosa de concentración constante (200 mg./100 ml.). Se midió la absorción a longitud de onda de 630 nm.

Los resultados se anotaron en las hojas de registro para el gráfico \bar{X} y S, y se construyeron los gráficos de control referente a funcionamiento del reactivo para determinar glucosa.

RESULTADOS

<u>Hoja de Registro Para el Gráfico del Espectro de Absorción</u>			
<u>Producto Terminado</u>		<u>Reactivo Para Determinar Hemoglobina</u>	
<u>Objetivo</u>		<u>Encontrar Longitud de Onda de Máxima Absorción</u>	
<u>Característica medida</u> <u>Absorción</u>			
<u>Longitud de onda</u> <u>nm.</u>	<u>Absorción</u>	<u>Longitud de onda</u> <u>nm.</u>	<u>Absorción</u>
640	0.026	480	0.007
630	0.027	470	0.007
620	0.025	460	0.055
610	0.025	450	0.144
600	0.025	440	0.302
590	0.025	430	0.457
580	0.026	420	0.516
570	0.024	410	0.501
560	0.023	400	0.459
550	0.022	390	0.382
540	0.021	380	0.294
530	0.020	370	0.235
520	0.018	360	0.209
510	0.017	350	0.226
500	0.015	340	0.286
490	0.013		

Espectro de Absorción del
Reactivo Para Determinar
Hemoglobina. (Drabkin).



Hoja de Registro Para el Gráfico \bar{X} y SProducto Terminado Reactivo Para Determinar HemoglobinaEvaluación de Condiciones Constantes de Preparación a $\lambda = 420$ nm.Característica de Medida Absorción

Lote No.	Valor de cada uno de los elementos de la serie:				Media	Desviación estándar
	I	II	III	IV	\bar{X}	S
1	0.498	0.512	0.516	0.559	0.5213	0.026321
2	0.540	0.517	0.552	0.510	0.5298	0.019601
3	0.538	0.556	0.546	0.544	0.5460	0.007483
4	0.513	0.506	0.501	0.508	0.5070	0.004959
5	0.491	0.514	0.544	0.534	0.5208	0.023426
6	0.545	0.532	0.511	0.556	0.5360	0.019339
7	0.529	0.495	0.521	0.502	0.5118	0.015899
8	0.498	0.507	0.550	0.502	0.5143	0.024112
9	0.498	0.504	0.506	0.503	0.5028	0.003391
10	0.511	0.492	0.498	0.498	0.4998	0.008012
11	0.495	0.496	0.499	0.495	0.4963	0.001844
12	0.504	0.508	0.489	0.520	0.5053	0.012782
13	0.510	0.516	0.550	0.506	0.5205	0.020089
14	0.510	0.532	0.552	0.549	0.5358	0.019292
15	0.537	0.514	0.533	0.526	0.5275	0.010079
16	0.527	0.527	0.529	0.525	0.5270	0.001612
17	0.542	1.020	0.510	0.520	0.6480	0.248359
18	0.510	0.511	0.517	0.564	0.5255	0.025849
19	0.507	0.534	0.516	0.513	0.5175	0.011614
20	0.536	0.517	0.504	0.506	0.5158	0.014656
21	0.507	0.548	0.530	0.572	0.5393	0.027533
22	0.539	0.542	0.548	0.536	0.5413	0.005157
23	0.523	0.522	0.546	0.536	0.5318	0.011393
24	0.539	0.546	0.533	0.549	0.5468	0.009246
25	0.550	0.543	0.546	0.543	0.5455	0.003301
26	0.539	0.505	0.524	0.547	0.5288	0.018479
Totales					13.0943	0.345433

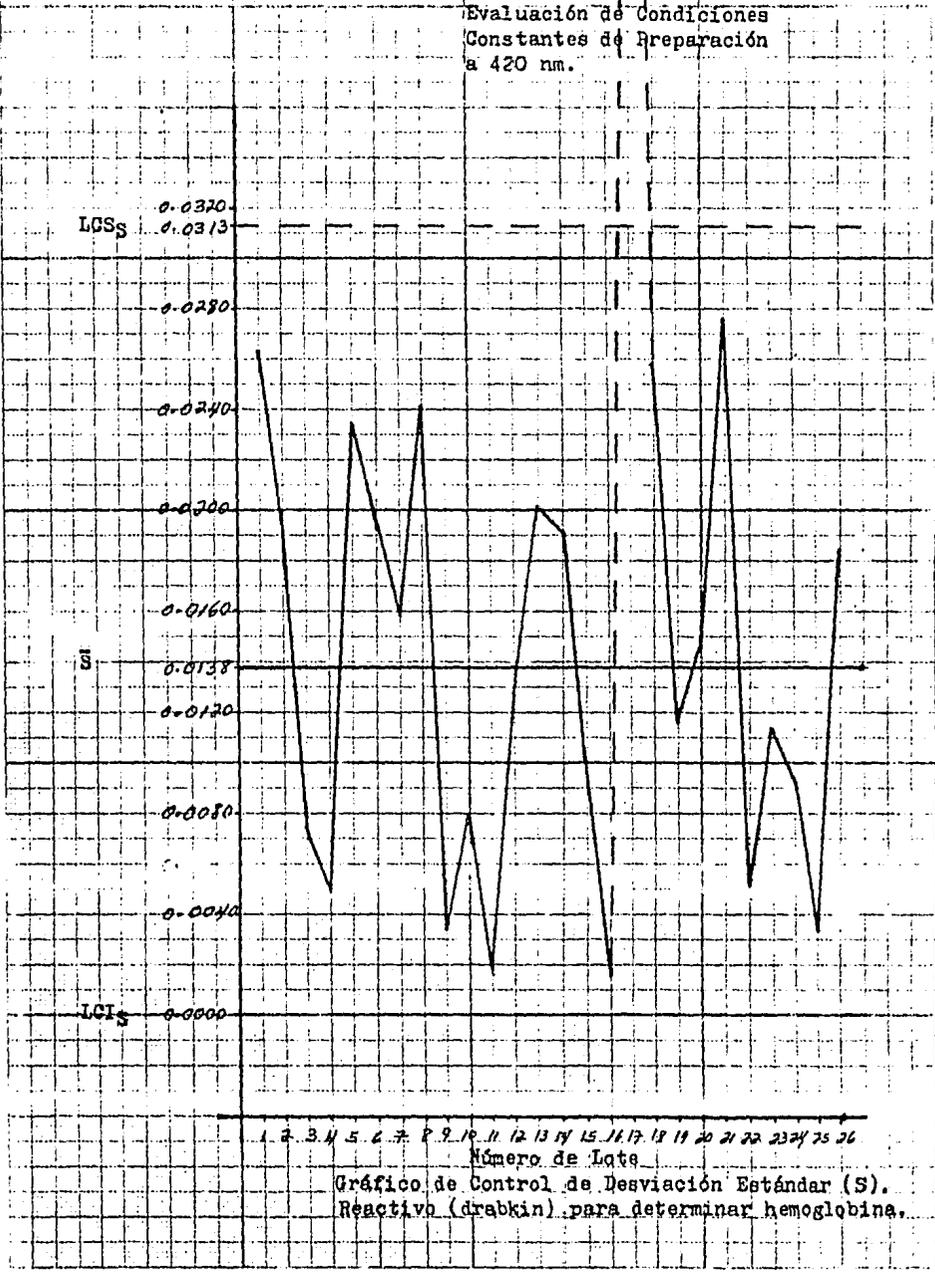
$$\bar{\bar{X}} = 0.52377 \quad LGS_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + 3 \frac{\bar{S}}{\sqrt{n}} = 0.544485$$

$$\bar{S} = 0.01381 \quad LCI_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - 3 \frac{\bar{S}}{\sqrt{n}} = 0.503055$$

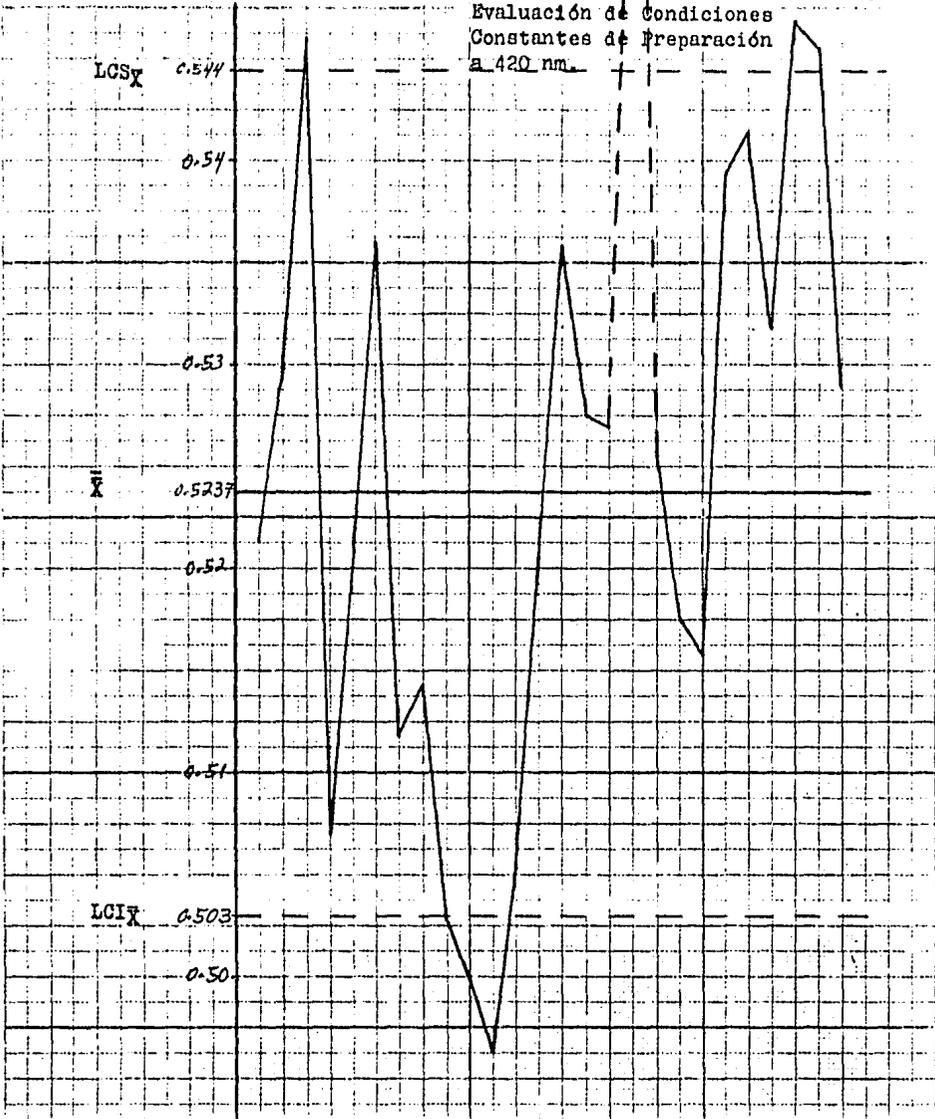
$$LGS_S = B_4 \bar{S} = 0.031365$$

$$LCI_S = B_3 \bar{S} = 0.000000$$

Evaluación de Condiciones
Constantes de Preparación
a 420 nm.



Evaluación de Condiciones
Constantes de Preparación
a 420 nm.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
Número de Lata

Gráfico de Control de Valores Medios (\bar{x})
Reactivo (drabkin) para determinar hemoglobina.

Hoja de Registro Para el Gráfico \bar{X} y S

Producto Términado Reactivo Para Determinar Hemoglobina

Evaluación de Funcionamiento a 45 días de reconstituir el reactivo, efectuando reacción con Sangre Total de concentración de hemoglobina Constante de 18 g./100 ml. Medida a 540 nm.

Característica de Medida Absorción

Lote No.	Valor de cada uno de los elementos de la serie:				\bar{X}	Desviación estándar S
	I	II	III	IV		
1	0.430	0.432	0.432	0.432	0.432	0.0011401
2	0.428	0.428	0.432	0.415	0.426	0.0074161
3	0.420	0.424	0.432	0.420	0.424	0.0056560
4	0.425	0.427	0.424	0.422	0.425	0.0021447
5	0.420	0.428	0.432	0.437	0.430	0.0072318
6	0.422	0.427	0.432	0.430	0.428	0.0043588
7	0.424	0.427	0.430	0.433	0.428	0.0039115
8	0.420	0.427	0.432	0.433	0.428	0.0059413
9	0.425	0.432	0.435	0.432	0.431	0.0042426
10	0.425	0.422	0.428	0.432	0.427	0.0042778
11	0.436	0.432	0.427	0.423	0.430	0.0057096
12	0.432	0.433	0.432	0.440	0.435	0.0039490
13	0.425	0.432	0.433	0.432	0.431	0.0037416
14	0.424	0.432	0.428	0.425	0.428	0.0036878
15	0.430	0.430	0.430	0.428	0.430	0.0011401
16	0.425	0.432	0.423	0.432	0.428	0.0046904
17	0.422	0.427	0.428	0.428	0.427	0.0030000
18	0.420	0.428	0.422	0.428	0.425	0.0041593
19	0.427	0.425	0.425	0.432	0.428	0.0034058
20	0.427	0.423	0.434	0.433	0.430	0.0052535
21	0.432	0.424	0.419	0.421	0.424	0.0057096
22	0.419	0.416	0.420	0.425	0.420	0.0037416
23	0.417	0.420	0.419	0.421	0.420	0.0018973
24	0.420	0.422	0.417	0.421	0.420	0.0021447
25	0.416	0.417	0.417	0.420	0.418	0.0018650
26	0.410	0.414	0.420	0.420	0.417	0.0050299
Totales					11.090	0.1157068

$$\bar{X} = 0.426538$$

$$S = 0.004450$$

$$LCS_{\bar{X}} = \bar{X} + 3 \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.4332137$$

$$LCI_{\bar{X}} = \bar{X} - 3 \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.4198631$$

$$LCS_S = B_4 S = 0.0101019$$

$$LCI_S = B_3 S = 0.0000000$$

Evaluación de Funcionamiento
a 540 nm., Efectuando Reacción
con Sangre Total.



LCS_s

Evaluación de Funcionamiento
a 540 nm., Efectuando Reacción
con Sangre Total.

CS

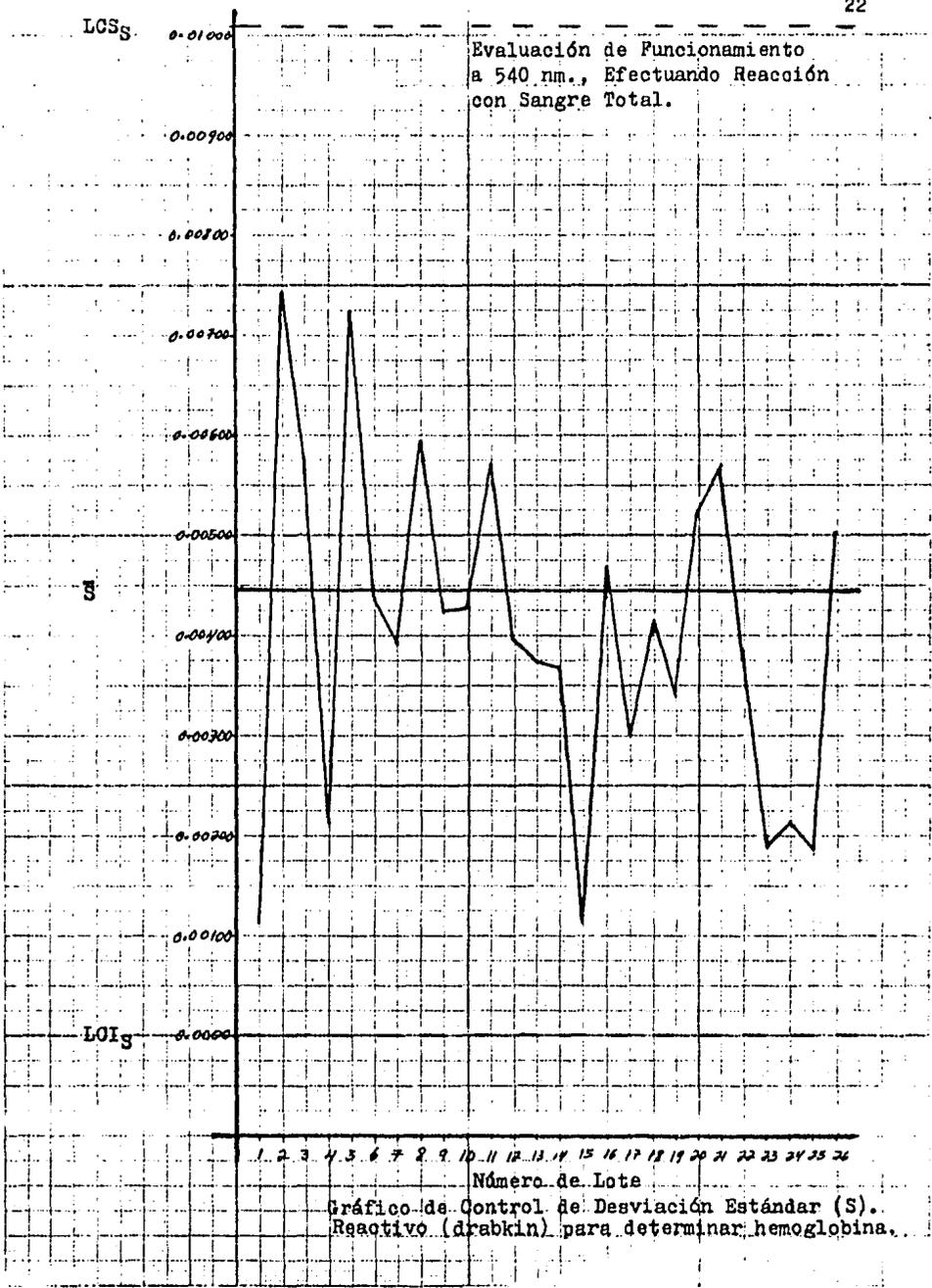
LOI_s

0.01000
0.00900
0.00800
0.00700
0.00600
0.00500
0.00400
0.00300
0.00200
0.00100
0.00000

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26

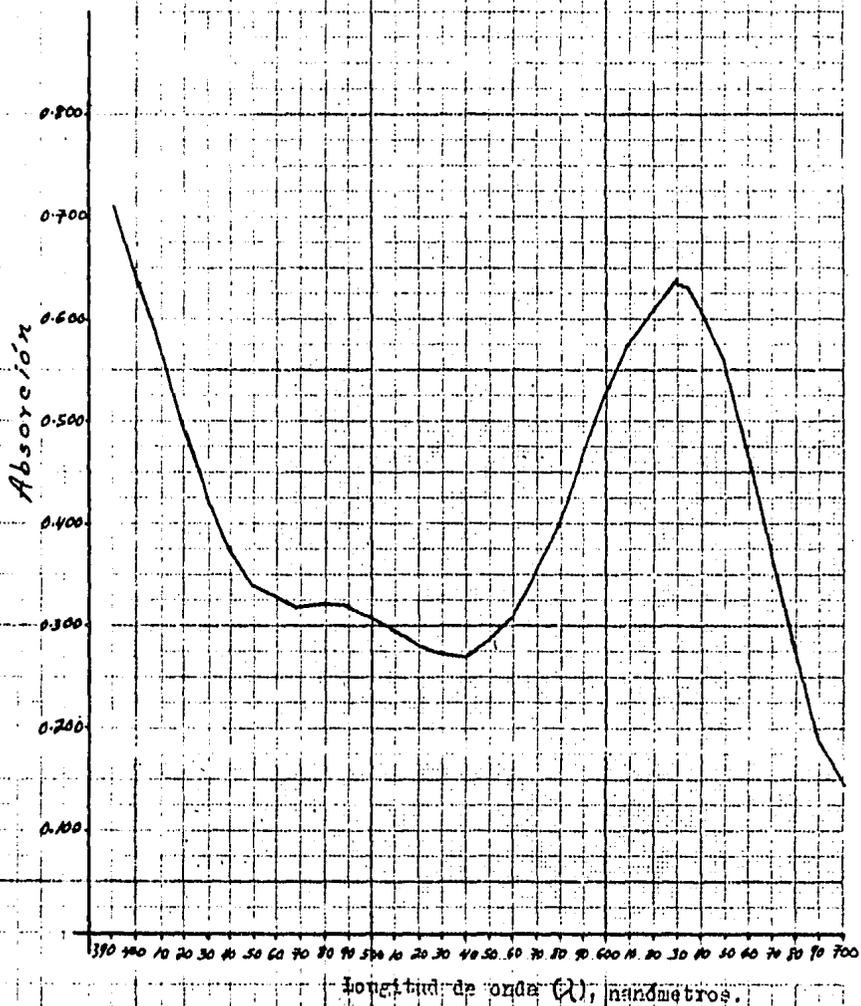
Número de Lote

Gráfico de Control de Desviación Estándar (S).
Reactivo (drabkin) para determinar hemoglobina.



<u>Hoja de Registro Para el Gráfico del Espectro de Absorción</u>			
<u>Producto Terminado Reactivo Para Determinar Glucosa</u>			
<u>Objetivo Encontrar la Longitud de Onda de Máxima Absorción</u>			
<u>de la mezcla en equilibrio de Glicosilamina y la correspondiente Base de Schiff, formada al hacer reaccionar el reactivo de Ortotoluidina y Glucosa</u>			
<u>Característica de Medida Absorción</u>			
<u>Longitud de onda</u> <u>nm.</u>	<u>Absorción</u>	<u>Longitud de onda</u> <u>nm.</u>	<u>Absorción</u>
700	0.419	550	0.287
690	0.188	540	0.270
680	0.272	530	0.272
670	0.372	520	0.282
660	0.467	510	0.298
650	0.560	500	0.310
640	0.610	490	0.320
635	0.623	480	0.322
630	0.627	470	0.318
625	0.620	460	0.330
620	0.608	450	0.340
610	0.575	440	0.374
600	0.525	430	0.420
590	0.465	420	0.490
580	0.400	410	0.565
570	0.355	400	0.640
560	0.310	390	0.705

Espectro de Absorción
de la Mezcla en Equilibrio
de Glicosilamina y de
Correspondiente Base de
Schiff.



Hoja de Registro Para el Gráfico X y S

Producto Terminado Reactivo Para Determinar Glucosa

Evaluación de Funcionamiento, efectuando reacción con Estándar de Glucosa de concentración Constante de 200 m.r./100 ml.

Medida a 630 nm. Característica de medida Absorción

Lote No.	Valor de cada uno de los elementos de la serie:					Media	Desviación estándar
	I	II	III	IV	V	\bar{X}	S
1	0.578	0.577	0.605	0.582	0.582	0.585	0.0115195
2	0.590	0.592	0.570	0.593	0.577	0.583	0.0104259
3	0.570	0.575	0.575	0.570	0.578	0.574	0.0035355
4	0.581	0.578	0.582	0.570	0.581	0.579	0.0049699
5	0.582	0.575	0.575	0.581	0.576	0.578	0.0034205
6	0.593	0.578	0.590	0.582	0.577	0.584	0.0071763
7	0.552	0.570	0.581	0.573	0.576	0.571	0.0110770
8	0.567	0.567	0.570	0.577	0.567	0.570	0.0043588
9	0.560	0.593	0.577	0.593	0.582	0.581	0.0136565
10	0.595	0.593	0.598	0.577	0.591	0.591	0.0081363
11	0.590	0.598	0.573	0.575	0.575	0.583	0.0112026
12	0.576	0.588	0.598	0.581	0.591	0.587	0.0085848
13	0.593	0.583	0.560	0.582	0.591	0.582	0.0131034
14	0.570	0.580	0.581	0.560	0.575	0.574	0.0086313
15	0.650	0.579	0.661	0.648	0.647	0.657	0.0135092
16	0.648	0.659	0.640	0.643	0.647	0.648	0.0072594
17	0.595	0.609	0.606	0.609	0.616	0.607	0.0076485
18	0.618	0.607	0.611	0.607	0.595	0.608	0.0083666
19	0.598	0.590	0.603	0.582	0.590	0.593	0.0081240
20	0.598	0.590	0.607	0.576	0.588	0.592	0.0115844
21	0.660	0.623	0.660	0.620	0.636	0.640	0.0193958
22	0.650	0.638	0.638	0.643	0.643	0.643	0.0049699
23	0.618	0.603	0.620	0.617	0.600	0.612	0.0093541
24	0.618	0.610	0.618	0.637	0.637	0.624	0.0117686
25	0.566	0.566	0.576	0.563	0.580	0.571	0.0074161
26	0.582	0.576	0.582	0.569	0.582	0.579	0.0058309
27	0.577	0.570	0.590	0.581	0.573	0.579	0.0078421
28	0.581	0.576	0.593	0.581	0.566	0.580	0.0097826
29	0.581	0.555	0.566	0.575	0.565	0.569	0.0109099
30	0.569	0.566	0.577	0.566	0.566	0.569	0.0047644
Totales						17.793	0.2674248

$$\bar{\bar{X}} = 0.5931 \quad LGS_{\bar{X}} = 0.605059 \quad LCS_S = 0.01863$$

$$\bar{S} = 0.0089141 \quad LCI_{\bar{X}} = 0.581140 \quad LCI_S = 0.00000$$

Evaluación de Funcionamiento
a 630 nm., Efectuando Reacción
con Estándar de Glucosa

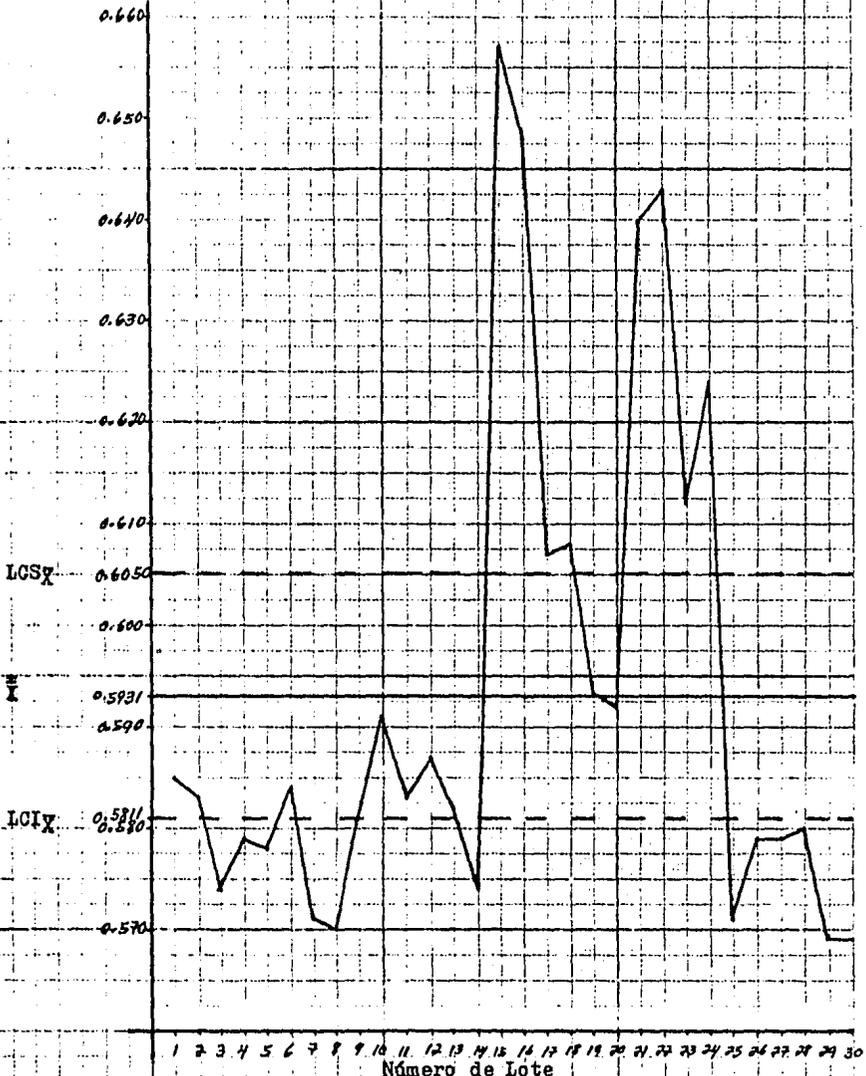
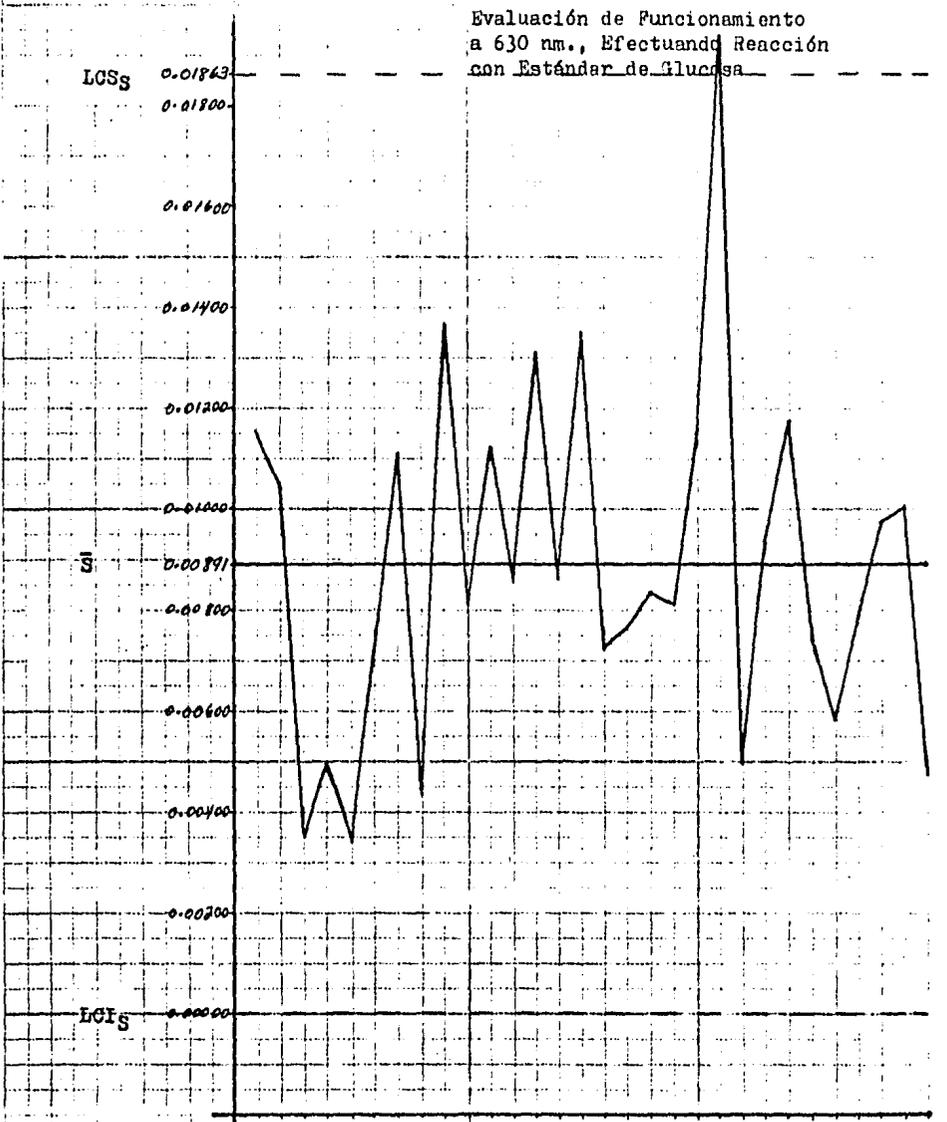


Gráfico de Control de Valores Medios (\bar{X}).
Reactivo (ortotoluidina) para determinar Glucosa.

Evaluación de Funcionamiento
a 630 nm., Efectuando Reacción
con Estándar de Glucosa



Número de Lote
Gráfico de Control de Desviación Estándar S.
Reactivo (ortotoluidina) para determinar Glucosa.

DISCUSIÓNReactivo (drabkin) para determinar hemoglobinaDiscusión sobre condiciones constantes de preparación

De los datos y gráfica \bar{X} obtenidos para evaluar las condiciones constantes de preparación del reactivo de drabkin, podemos deducir que hay causas atribuibles de variación en los lotes 3, 10, 11, 24, y 25; se llegó a detectar que la variación en los anteriores lotes estaba causada por el deficiente ajuste de la balanza en el momento de pesar el reactivo, sin embargo la variación es mínima, y a excepción de esto, el proceso está controlado.

En el lote 17, la causa de la variación fué debido a un error personal de uno de los químicos, el cual en forma involuntaria permitió que se pusieran dos medidas del reactivo en el mismo frasco; por los anteriores motivo y tomando en cuenta que la variación sería tal que cambiaría el valor real de los límites de control, no se incluyó en los cálculos.

En el gráfico S no hubo lotes fuera de control a excepción del 17, el cual ya se comentó.

Reactivo (drabkin) para determinar hemoglobinaDiscusión sobre evaluación de funcionamiento

De los datos y gráfica \bar{X} obtenidos para evaluar el funcionamiento del reactivo de drabkin, se puede considerar que hay causas atribuibles de variación, las cuales se debieron no a problemas en el reactivo mismo, sino más bien a errores

técnicos en el momento de llenar la pipeta de Sahli con sangre.

Cabe hacer notar que los resultados obtenidos son muy constantes y los límites de control muy estrechos, de tal manera que causas de cualquier índole provocan que los puntos salgan fuera de control, sin que esto represente menoscabo en la funcionalidad del reactivo; en este caso particular, el punto que más variación tuvo fué el del lote 26 con una diferencia de absorción contra el límite inferior no mayor de 0.003, que representa una concentración de hemoglobina aproximadamente de 0.10 g./100 ml., lo cual para fines prácticos es despreciable.

En casos como el mencionado en líneas anteriores, es donde el personal calificado de control de calidad puede aplicar su criterio para establecer límites de tolerancia y al mismo tiempo tratar de corregir estas variaciones.

En el gráfico S no hubo lotes fuera de control.

Una observación interesante es que uno de los frascos del lote 17 que contenía el doble de reactivo, se comportó en el aspecto de funcionamiento como si tuviera la cantidad de reactivo especificada.

De acuerdo a los datos anteriores se puede deducir que el método de producción del reactivo de drabkin es aceptable.

Reactivo (ortotoluidina) para determinar glucosa
Discusión sobre la evaluación del funcionamiento

De los resultados obtenidos para evaluar el funcionamiento del reactivo de la ortotoluidina, se puede deducir que en el gráfico \bar{X} hay causas atribuibles de variación que no forman parte del sistema de causas constantes, o en otras palabras el proceso está totalmente fuera de control. Investigando las causas de esta falta de control, se encontró que es debida a la mala calidad de la ortotoluidina empleada, y también a las medidas y decisiones que toma el personal calificado para tratar de corregir el problema. Todo esto se traduce en una parcial falta de calidad en este reactivo para determinar glucosa, lo cual se ha llegado a detectar en Clínicas y Hospitales (que a su vez tienen establecido sus propios controles de calidad), al no checar sus estándares y controles.

En el gráfico S solo el lote 21 está fuera de control.

Es de suma importancia hacer notar que el lote que más variación tuvo en el gráfico \bar{X} fue el 15 y presenta una diferencia de absorción contra el límite superior de 0.052 lo cual equivale a 17.5 mg./100 ml. de glucosa; este hecho experimental no puede pasarse por alto puesto que una de las consecuencias de usar este reactivo sin el previo control de calidad sería el diagnosticar pacientes con diabetes o con probable diabetes, cuando en realidad son pacientes cuya glucosa se encuentra dentro de valores de referencia normales.

S y R como medidas de dispersión

S y R (rango o amplitud) siempre son necesarias para proporcionar una base de cálculo con la que se obtienen los límites de un gráfico de control \bar{X} .

S y R son medidas distintas de lo mismo, que conducen a la obtención de estimaciones de los límites de control similares en los gráficos \bar{X} , y a gráficos de control representantes de la dispersión de los subgrupos parecidas.

No se puede dejar de mencionar que la amplitud o rango, solamente considera lecturas extremas, haciendo a un lado las demás; por lo tanto y a diferencia de la desviación estándar no se aprovecha del todo la información de que se puede disponer para el cálculo de la dispersión.

Comparación del valor de los límites de control en los gráficos \bar{X} utilizando S y R como medida de dispersión

Reactivo para determinar hemoglobina
Evaluación de condiciones constantes de preparación

	LCS	LCI
S	0.5444	0.5030
R	0.5458	0.5018

Reactivo para determinar hemoglobina
Evaluación de funcionamiento

S	0.4332	0.4198
R	0.4335	0.4205

Reactivo para determinar glucosa
Evaluación de funcionamiento

	LCS	LCI
S	0.6050	0.5811
R	0.5940	0.5813

Como podrá observarse los valores de los límites de control son muy semejantes y los criterios y conclusiones que pueden derivarse utilizando cualquiera de estas dos medidas de dispersión son los mismos (por lo menos para este trabajo).

También los gráficos representantes de la dispersión son muy similares utilizando S o R como medida de dispersión.

CONCLUSIONES

Al terminar el trabajo experimental y después de estar en contacto con los métodos usados en producción, se pueden hacer las siguientes conclusiones:

La dirección deberá describir las acciones necesarias para conseguir mejoras importantes en la calidad de los productos, como:

Creación

Deberá efectuarse la creación del Departamento de Control de Calidad de la Materia Prima.

Eficiencia

Exigir una mayor eficiencia en el Departamento de Control de calidad del Producto Terminado.

Una Declaración Básica de la Política de Calidad

La política de calidad consiste en mantener un estado mental en el personal de la compañía sobre el grado de perfección con que deben efectuar sus tareas. La definición de la política recomendada sería:

"Fabricar exactamente según las especificaciones o motivar que las especificaciones se modifiquen oficialmente según lo que nosotros y nuestros clientes necesitamos realmente".

El objetivo de la política de calidad es:

"Hacer de la Empresa la Industria Patrón en Calidad". En nuestro caso, el Laboratorio de Preparación de Reactivos del I.M.S.S., es el Laboratorio Patrón.

Automatización

Al aumento en los estudios de laboratorio implica un aumento en la demanda de reactivos, y para satisfacer adecuadamente estos incrementos se requiere por lo menos una parcial automatización en los procesos de producción; también es necesario promover la creación de un sistema nacional de investigación y desarrollo dentro del sector salud, capaz de tener una interacción eficiente con el sector productivo, con el fin de ser autosuficientes en general, y particularmente en la producción de reactivos.

Problemas

Dos problemas críticos al organizar el control de la calidad son:

Proveedores. La escasez de reactivos es debida principalmente a la ausencia de proveedores adecuados a las necesidades del Instituto.

Relaciones Humanas. Aquí, la mayor dificultad se encontrará al encararse con la natural resistencia a cambios por miembros de la organización. Un ejemplo de tal resistencia es la reacción negativa con que algunos empleados de las compañías reciben un programa como el de control de calidad. Se escucharán murmuraciones como la siguiente: Estamos haciendo exactamente lo que siempre se ha hecho, con la diferencia de que ahora le llaman control de calidad, y además el hombre que está encargado como jefe de la organización del control de calidad, es quien personalmente recibe todo el crédito de nuestro trabajo.

Implicación de las conclusiones

Los anteriores puntos tratados en conclusiones, al llevarse a la práctica nos proporcionarán la seguridad y confianza sobre la composición, preparación y funcionamiento de los reactivos. La parcial automatización de los procesos de producción, además de las mejoras económicas que reportaría al Instituto, evitaría al máximo el riesgo de accidentes y el contacto directo de sustancias tóxicas, corrosivas, etc, con el personal que elabora los productos.

Así se haría posible una productividad con calidad, sumamente aceptable para el I.M.S.S., y como consecuencia para México.

R E S U M E N

La motivación que propició el desarrollo de este trabajo fué el de controlar la calidad de los reactivos que más se usan en el Laboratorio de Química Clínica, y que son: la ortotoluidina para determinar glucosa, y drabkin para determinar hemoglobina.

Para controlar la calidad se aplicaron los gráficos de control, estos analizan e identifican las causas de variación apoyándose en la medición de la tendencia central o media de los elementos, y la desviación estándar como medida de dispersión.

Para construir los gráficos de control se formaron subgrupos de 4 elementos (en el reactivo de drabkin) y 5 elementos (en el reactivo de la ortotoluidina) porque la distribución de \bar{X} se acerca más a la normal para subgrupos de 4 ó más componentes aunque procedan de una población no normal. El número de subgrupos fué de 25 en el reactivo de drabkin y 30 en el reactivo de ortotoluidina, porque es conveniente que los límites de control se establezcan en base a por lo menos 25 subgrupos.

Se usaron límites de control 3-desviación estándar para disminuir el riesgo de suponer que el proceso está fuera de control cuando en realidad está controlado, o bien que el proceso esté controlado cuando en realidad está fuera de control.

El procedimiento experimental para el reactivo de drabkin consistió en obtener el espectro de absorción y posteriormente hacer las mediciones del reactivo de los cuatro fras-

cos de cada subgrupo, una vez hidratados, a 420 nm. Con los resultados obtenidos se construyeron los gráficos de control referentes a condiciones constantes de preparación.

Para conocer la característica de funcionamiento del reactivo de drabkin, se procedió a hacer reaccionar el reactivo de cada uno de los cuatro frascos de cada subgrupo con sangre de concentración constante y medir la absorción a 540 nm. También con los resultados se hicieron los gráficos de control.

Para conocer la calidad referente a funcionamiento del reactivo para determinar glucosa, se hizo reaccionar el reactivo de cada uno de los cinco frascos de cada subgrupo con un estándar de glucosa de concentración constante y se midió la absorción a 630 nm. Los resultados se emplearon en la construcción de los gráficos de control.

Analizando los resultados proporcionados por el gráfico de control para evaluar las condiciones constantes de preparación del drabkin, se puede decir que hay causas atribuibles de variación en algunos lotes, sin embargo esta variación es mínima y el proceso está controlado. Igualmente se puede decir que en lo referente a funcionamiento hay causas de variación mínimas y esto no a problemas del reactivo sino a fallas técnicas, por lo cual el proceso se considera controlado y como consecuencia el método de producción aceptable.

Con respecto a los resultados arrojados por el gráfico de control para evaluar el funcionamiento del reactivo para determinar glucosa, se puede deducir que hay causas atribuibles de variación que no forman parte del sistema de causas

constantes, o en otras palabras, el proceso está totalmente fuera de control.

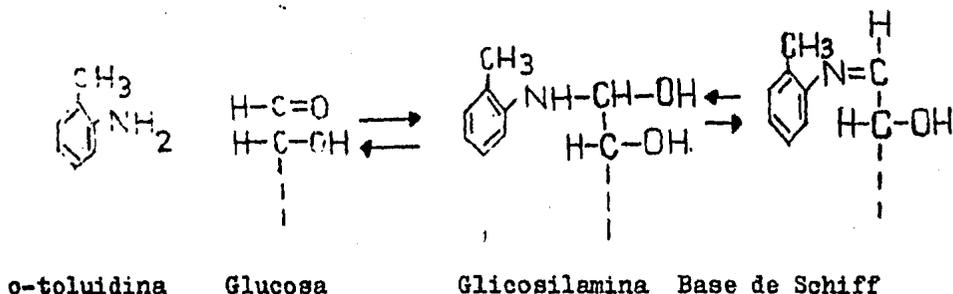
Como conclusión la dirección deberá dictar las acciones necesarias para conseguir mejoras importantes en la calidad de los productos en general, y particularmente en la ortotoluidina como reactivo para determinar glucosa en sangre.

A P E N D I C E

Técnica de Hultman para determinar glucosa

Fundamento. La ortotoluidina reacciona esocíficamente con las aldohexosas en solución acética caliente, para formar una mezcla en equilibrio de glicosilamina y la correspondiente base de Schiff. El color verde formado es proporcional a la cantidad de glucosa presente.

Reacción



Preparación del reactivo para determinar glucosa

Tiourea	1.5 g.
Ortotoluidina	60.0 ml.
Acido acético glacial	940.0 ml.

Disolver la tiourea en ácido acético glacial y agregar la ortotoluidina.

En el Laboratorio de Preparación de Reactivos del I.M.S.S. se hace este reactivo midiendo para 10 litros en matraces de esa capacidad, dejando disolver la tiourea en ácido acético glacial de un día a otro, luego adicionando la ortotoluidina.

Preparación de un patrón de glucosa de 200 mg. en 100 ml.

Dextrosa (libre de humedad) 10 g.

Dowicide (2-4-5 Tricloro fenol, sal de sodio)

Disolver y aforar con agua destilada 1000 ml.

De esta solución de glucosa de 10 mg. por mililitro, medir 20 ml. y ponerlos en un matraz volumétrico de 100 ml., y aforar con agua destilada; esta solución contiene 200 mg. en 100 ml., y es la que se utilizó para llevar a efecto el estudio sobre el funcionamiento del reactivo para determinar glucosa.

Método

Estándar Blanco

Patrón de glucosa de 200 mg. en 100 ml. 0.1 ml. -----

Reactivo de ortotoluidina 5.0 ml. 5.0 ml.

Mezclar, y colocarlos en baño de agua hirviendo durante 10 minutos y posteriormente enfriar en agua de hielo.

Leer en longitud de onda de 630 nm. contra blanco de reactivos.

Anotar los resultados en la hoja de registro para el gráfico \bar{X} y S.

Técnica de la cianometahemoglobina para determinar hemo
globina

Fundamento. La hemoglobina es oxidada a metahemoglobina por ferricianuro, y la metahemoglobina es convertida en cianometahemoglobina estable por adición de KCN. La absorción de la cianometahemoglobina es medida a 540 nm. El método es estandarizado por el empleo de estándares certificados de cianometahemoglobina.

En este trabajo se utilizó sangre completa, la cual contenía 18.0 g. de Hb. en 100 ml., que fueron determinados empleando un estándar de Acuglobín que contenía 15 g. de hemoglobina en 100 ml.

Preparación del reactivo para determinar hemoglobina

Ferricianuro de potasio	200 mg.
Cianuro de potasio	50 mg.
Bicarbonato de sodio	1000 mg.
Disolver y aforar a un litro con agua destilada.	

En el Laboratorio de Preparación de Reactivos se hace este reactivo de la siguiente manera:

Se pesan 120 g. de ferricianuro de potasio, se trituran en mortero hasta que adquiriera un color amarillo, en seguida se pesan 600 g. de bicarbonato de sodio, se muelen y se pasa por un tamiz de mallaje aproximado de 3-4 mm. de diámetro, se mezcla el ferricianuro y el bicarbonato; luego se pesan 30 g. de cianuro de potasio y se muelen ligeramente, todo es to en forma rápida para que no se hidrate y se adiciona a la mezcla de ferricianuro y bicarbonato, se homogeniza bien y se guarda en el desecador. Esto es para 300 frascos. Cada

frasco contiene 2.5 g., cantidad necesaria para preparar dos litros de solución de drabkin.

Método

	Estándar	Blanco
Solución de drabkin	5.0 ml.	5.0 ml.

Patrón. Se usó sangre total de
18 g. por 100 ml. de hemoglobina.

Medir con pipeta de Sahli	0.02ml.	-----
---------------------------	---------	-------

Mezclar por inversión y esperar 10 minutos

Leer en celdilla de 12 por 75 mm. a una longitud de onda de 540 nm., ajustando el 100 por ciento de transmitancia con solución de drabkin.

Anotar los resultados en la hoja de registro para el gráfico \bar{X} y S.

Abreviaturas

Los símbolos empleados en las obras sobre métodos estadísticos no están totalmente normalizados. La misma magnitud estadística puede estar representada por diferentes símbolos por diferentes escritores.

Los símbolos aquí empleados son los más comúnmente usados en las obras de control estadístico de calidad en los Estados Unidos.

I.M.S.S.	Instituto Mexicano del Seguro Social.
X	Valor observado de una característica de calidad para una sola unidad.
\bar{X}	Promedio de dos o más valores de X.
$\bar{\bar{X}}$	Promedio de un conjunto de valores de \bar{X} .
n	Número de piezas o valores observados en cualquier muestra o subgrupos dados.
S	Desviación estándar de una distribución.
	Símbolo "sumatorio".
$S_{\bar{X}}$	Desviación estándar de la distribución de frecuencias esperadas de las medias \bar{X} de la muestra de tamaño n.
B_4	Coefficiente de \bar{S} para determinar el límite de control superior 3-desviación estándar en un gráfico para S.

B_3	Coefficiente de \bar{S} para determinar el límite de control inferior 3-desviaciones estándar en un gráfico para S.
$LCS_{\bar{X}}$	Límite de control superior de un gráfico de control \bar{X} .
$LCI_{\bar{X}}$	Límite de control inferior de un gráfico de control \bar{X} .
LCS_S	Límite de control superior de un gráfico de control S.
LCI_S	Límite de control inferior de un gráfico de control S.
λ	Longitud de onda.
nm.	Nanómetros.
R	Rango o amplitud.
g	Gramo.
mg.	Miligramo.
ml.	Mililitro.

Factores para determinar los límites de control 3 S en el gráfico de control S.

Número de Observaciones	Límite de control superior	Límite de control inferior
n	B ₄	B ₃
2	3.27	0.00
3	2.57	0.00
4	2.27	0.00
5	2.09	0.00
6	1.97	0.03
7	1.88	0.12
8	1.81	0.19
9	1.76	0.24
10	1.72	0.28
11	1.68	0.32
12	1.65	0.35
13	1.62	0.38
14	1.59	0.41
15	1.57	0.43
16	1.55	0.45
17	1.53	0.47
18	1.52	0.48
19	1.50	0.50
20	1.49	0.51
21	1.48	0.52
22	1.47	0.53
23	1.46	0.54
24	1.45	0.55
25	1.44	0.56

Todos los factores se basan en una distribución normal.

Tabla C

Factores para determinar los límites de control 3-sigma de los gráficos de \bar{X} y R a partir de \bar{R} .

Número de observaciones n	Factor para el gráfico \bar{X} A_2	Factores para el gráfico R	
		Límite de control inferior D_3	Límite de control superior D_4
2	1.88	0	3.27
3	1.02	0	2.57
4	0.73	0	2.28
5	0.58	0	2.11
6	0.48	0	2.00
7	0.42	0.08	1.92
8	0.37	0.14	1.86
9	0.34	0.18	1.82
10	0.31	0.22	1.78
11	0.29	0.26	1.74
12	0.27	0.28	1.72
13	0.25	0.31	1.69
14	0.24	0.33	1.67
15	0.22	0.35	1.65
16	0.21	0.36	1.64
17	0.20	0.38	1.62
18	0.19	0.39	1.61
19	0.19	0.40	1.60
20	0.18	0.41	1.59

Todos los factores de la tabla C se basan en una distribución normal.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Sanchez Sanchez, Antonio
La Inspección y el Control de la Calidad
Editorial Limusa, México
1a. Edición. Año 1980.

- 2.- J. Hopeman, Richard
Producción
Conceptos, Análisis y Control
Compañía Editorial Continental, S.A., México.

- 3.- L. Grant, Eugene
Control Estadístico de la Calidad
Compañía Editorial Continental, S.A., México.
1a. Edición. Año 1977.

- 4.- N. Dixon, Richard
Espectroscopía y Estructura
Methuen y Co.
Editorial Alhambra, S.A. Londres. Año 1965.

- 5.- Acapulco Guerrero, México. OEA.
Dirección General de Normas de la Secretaría
de Patrimonio y Fomento Industrial.
Memoria de la Reunión del Sistema Integrado
de Normalización, Metrología y Calidad.
Septiembre de 1981.

- 6.- A.V. Feigenbaum
Total Quality Control
Mc. Graw-Hill Book Company, New York, 1961.

- 7.- W. Tietz, Norbert
Fundamentals of Clinical Chemistry
Editorial Committee
Wendell T. Caraway, Ph. D.

- 8.- México D.F. Instituto Mexicano del Seguro Social
Manual de Procedimientos de Laboratorio Clínico
del I.M.S.S.
Año 1974.

- 9.- M.M. Wintrobe, B.A. M.D., B. So. (Med.).
Clinical Hematology
L E A Febiger Philadelphia
Seventh Edition.

- 10.- Kreyszig Erwin
Introducción a la Estadística Matemática
Principios y Métodos
Editorial Limusa.