



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

33

Aplicación de Cartas de Control de Calidad al
Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro
de Salud "Xochimilco"

225

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA ESTELA HERAS ACEVEDO

1976



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 esta 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.

CLAS: TOSIL
ADQ. 1976
FECHA _____
PROC. H-1 27
226



QUÍMICO

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO AL TEMA.

PRESIDENTE : RAMON GUEVARA ESTRADA.
VOCAL : GUADALUPE LETICIA CARRASSO RIVERA.
SECRETARIO : ESTHER GUTIERREZ HIDALGO.
1er. SUPLENTE : JOSEFINA PIEDRA ROSS.
2do. SUPLENTE : LUZ MARIA HERNANDEZ BELTRAN.

Sitio donde se desarrollo el tema: Centro de Salud de Xochimilco.

SUSTENTANTE:


MARIA ESTELA HERAS ACEVEDO.

ASESOR:


Q.F.B. RAMON GUEVARA ESTRADA.

INDICE.

INTRODUCCION	1
NECESIDADES DE APLICACION DEL CONTROL DE CALIDAD EN EL LABORATORIO	2
SELECCION DE METODOS DE CONTROL DE CONTROL DE CALIDAD PARA SU APLICACION Y DESARROLLO	20
METODOS Y FORMULAS EMPLEADAS	36
RESULTADOS OBTENIDOS	44
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	65
RESUMEN	72
CONCLUSIONES.....	74
BIBLIOGRAFIA	75

INTRODUCCION.

Se ha visto que en la actualidad, el laboratorio clínico es uno de los pilares más importantes en los que descansa el diagnóstico médico. Del resultado que dé el laboratorio depende que el médico confirme su diagnóstico o lo modifique.

Por lo tanto, es de suma importancia que los resultados dados por el laboratorio sean lo más confiables posibles.

Para poder medir la exactitud y la precisión de los resultados dados por el laboratorio, es necesario hacer uso de un SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD, el cual califica nuestro trabajo diario y nos permite evaluar los resultados obtenidos.

Por lo tanto, se hace necesario a nivel de laboratorio clínico la adaptación de sistemas de control de calidad para poder corroborar la exactitud y reproductibilidad de los datos, ya que de ellos depende en gran parte el diagnóstico y tratamiento del paciente.

El objetivo de este trabajo, es la aplicación de un sistema de control de calidad en el laboratorio, que regule el trabajo diario, en el Centro de Salud de la localidad de Xochimilco D.F.

Siendo los Centros de Salud, uno de los sitios de Beneficio Público que está al alcance de gran parte de la población mexicana; es importante que los resultados de laboratorio le permitan al médico tener mayor confianza en ellos como ayuda diagnóstica.

CAPITULO I.

NECESIDADES DE APLICACION DE UN SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD EN EL LABORATORIO.

Es muy común actualmente, oír hablar sobre el concepto de control de calidad analítica en los laboratorios clínicos; que heredamos de la bioquímica y de las demás especialidades del laboratorio clínico, del concepto básico desarrollado por la industria. En los últimos años se hizo indispensable que cada pieza producida por la industria, cada componente de un televisor, un automovil, una maquina, o bien de los productos alimenticios y de consumo fueran no sólo idénticos entre sí, sino de excelente calidad.

Hace mucho tiempo también el concepto y la aplicación del control de calidad fué aceptado por la industria farmacéutica, ante la imperiosa necesidad de garantizar la pureza, eficacia, y uniformidad de sus productos terapéuticos.

Sin embargo, en el laboratorio clínico, se vivía dentro de cierta complacencia que se originaba en la seguridad de que sí se trabajaba meticulosamente y sí las diferentes operaciones relacionadas con el análisis se llevaban a cabo según el método descrito por el autor, todo marcharía bien, y sin vacilar se firmaban los informes del laboratorio en el convencimiento de que se podía garantizar la exactitud y la precisión de los análisis. Se tenía esta seguridad ya que en el mismo laboratorio eran preparados los reactivos y los patrones de trabajo y se calibraban cuidadosamente los instrumentos, como se vera esto no es suficiente (1).

Como es sabido, día a día aumenta el volumen de trabajo en cualquier laboratorio clínico (2).

Este aumento es el resultado de diversos factores entre los cuales los más importantes son:

- 1.- El avance tecnológico, tanto de metodologías científicas, como instrumentación cada día más sofisticada.
- 2.- El aumento de población, especialmente en nuestro país y en otros países latinoamericanos, que se han desarrollado tan aceleradamente, que no basta la creación de nuevos hospitales, ni la adquisición de instrumentación moderna para atender las necesidades existentes.

Por desgracia, el aumento de población no ha ido paralelo a un aumento en el personal debidamente capacitado para atenderlos, y además con mayor frecuencia de los deseado se presenta el problema de que los resultados proporcionados por diferentes laboratorios o incluso por el mismo laboratorio en diferentes ocasiones, difieran unos o otros, de ahí resulta una sospecha de que alguien trabaja mal, lo cual puede no ser positivo, ya que las variaciones obtenidas pueden provenir de la evolución del estado patológico, o la diferencia del estado metabólico debido a múltiples factores, por eso, frecuentemente, los resultados obtenidos varían desde límites considerados como aceptables, hasta los que pueden causar inseguridad y confusión en el médico.

Dado que muchos métodos de análisis establecidos se han automatizado y experimentado modificaciones; el advenimiento de análisis más modernos o complejos como la medición de diversas actividades enzimáticas y la tendencia al análisis de sustancia en concentraciones muy pequeñas, ha constarrestado con mucho las modificaciones de los métodos establecidos.

Estos desarrollos han aumentado, así mismo, las necesidades de programas efectivos de control de calidad en el laboratorio clínico (3).

La imperiosa necesidad de que cada laboratorio adopte un sistema adecuado a sus necesidades, ya no es causa de polémicas, puesto que los resultados de laboratorio son esenciales para el diagnóstico y de un valor incalculable en el tratamiento, es obvio que los resultados incorrectos no solo desorientan al médico, sino contribuyen a diagnósticos equivocados o tratamientos - innecesarios, costosos y aún peligrosos.

La literatura que se ha publicado en este campo podía llenar ya cientos de volúmenes pero en su mayoría están dispersos en artículos y trabajos publicados en revistas profesionales del mundo entero, ya han comenzado a incluirse capítulos sobre control de calidad, en los textos y manuales de laboratorio, y las casas productoras de reactivos e instrumental vienen distribuyendo literatura e instrucciones sobre su aplicación.

Por otra parte, la garantía permanente de que todos los resultados del laboratorio, estén debidamente controlados no sólo beneficia al paciente si no que aligera la grave responsabilidad que pesa sobre el personal de los laboratorios.

Se puede describir esta nueva actividad en el laboratorio clínico como VALORACION DE LA EXACTITUD DEL ANALISIS, o también, DETERMINACION DE LA EFICIENCIA ANALITICA, pero para guardar uniformidad con la expresión ya de uso corriente en los países anglosajones y latino europeos, se referirá a CONTROL DE CALIDAD en el laboratorio clínico (1).

Se ha definido al control de calidad dentro de cuatro puntos de vista:

- 1.- EL FILOSOFICO.- El cual implica afán de superación en el trabajo realizado.
- 2.- DE RELACIONES HUMANAS.- El control de calidad enseña que la "calidad" es asunto de todos y que el trabajo realizado en equipo, es superior en todos aspectos.
- 3.- DE ORGANIZACION.- Al aplicarse un sistema de control de calidad, todo el personal que interviene en el programa debe estar enterado del mismo, de como se realiza, de que fines se buscan y de cuales son sus ventajas.
- 4.- ESTADISTICO.- El control de calidad sigue la tendencia actual de crear en el químico, médico, ingeniero, maestro y los que de un modo u otro plantean las empresas del futuro, una mente de comprensión de la variabilidad permitida.

El control de calidad involucra detalles, como son: preparación del paciente; recolección de la muestra; su manejo; la identificación y conservación de la misma; y todos los factores que afectan la ejecución del proceso, tales como la preparación del mismo; la administración; el personal; el control de los reactivos y la calibración del equipo (4).

El comite de normas de la International Federation of Clinical chemistry dá la siguiente definición sobre control de calidad y dice: " Es el estudio de aquellos errores o variaciones que son responsabilidad del laboratorio y de los procedimientos utilizados para reconocer y minímirar tales e rrores, incluyendo todos los errores tales como errores al azar, variabilidad asignable y variabilidad sistemática, que ocurre en el intervalo en que los especímenes se reciben y los resultados se entregan".

Otra definición que se ha hecho sobre control de calidad es la siguien te: " Es la supervisión de los resultados obtenidos diariamente en los aná lisis empleando mediciones fotométricas (13).

Los pasos básicos de los sistemas de control de calidad se utilizand a rriamente en casi todas las actividades, se observa algo, se evalúa, y, se a cepta o se rechaza. Sin embargo los sistemas de control de calidad se desa rrollarán hasta que la producción en serie fué aceptada como una manera de fabricación. Entre los pioneros de los sistemas estadísticos de control de calidad esta W.A. Schewart quien introdujo las cartas de control para varia bles, aportación que hizo posible establecer criterios de aceptación o re chazo estableciendo normas de calidad que deberían lograr que el productosa tisfacteria los requisitos de los consumidores.

En 1946, Werment, Introdujo el sistema de control de calidad estadis tico; en cuanto al laboratorio clínico las cartas de control fueron introdu cidas por Levey y Jennings en 1950 (5). Sin embargo los sistemas de control de calidad del laboratorio clínico difieren esencialmente de los sistemas de control de producción, en que en el trabajo clínico no pueden hacerse e xámenes directos de sus productos (los cuales son el resultado de las medi ciones), mientras que los productores pueden usualmente medir sus productos manufacturados directamente.

El laboratorio clínico tiene que apegarse en los datos obtenidos en ex ros de referencia o determinados especímenes; y con estos datos evaluar el procedimiento analítico y asumir por inferencia que el producto puede usual mente ser aceptable cuando el proceso de ejecución es aceptable.

En 1947, Belk y Suderman, realizaron pruebas de eficiencia entre varios laboratorios y encontraron resultados que indicaron la necesidad de mejorar la calidad .

Tonks, en 1965 (6), realizó una prueba de eficiencia entre varios laboratorios y encontró que el 47 % de los resultados obtenidos eran inaceptables, (Tabla 1).

Estudios hechos por la Asociación Británica de Bioquímica Clínica, en 1966, en los cuales participaron 175 laboratorios y cuyos resultados se obtuvieron por métodos automatizados, dejaron ver un error del 49.2 % (Tabla 2).

La mayoría de los laboratorios clínicos no utilizaron sistemas formales de control de calidad por varios años. No fué sino hasta que Copeland (7), Young (8), Barnett (9), y otros investigadores, han logrado que los laboratorios adopten materiales de referencia en sus procesos analíticos para utilizarlos en los sistemas de control de calidad o especímenes humanos en condiciones particulares.

Así por ejemplo: Padmore y Gatt, en 1970 (10), determinaron la variación entre frascos como fuente de error en el suero control. Los calculos que ellos realizaron fueron estudios estadísticos de análisis de varianza que se encuadran en la tabla 3.

Moss, en 1970 (11), estudio los problemas que se presentan en el control de calidad enzimático y señala entre los factores más importantes que pueden influir en tales determinaciones los siguientes: La elevación de la temperatura, cambios en el pH, altas concentraciones de reactivos (sustratos, Enzimas).

Benenson y Thompson (12), efectuaron determinaciones en el suero control cubriendo 17 pruebas de rutina y demostraron que una gráfica de calibración es un pobre sustituto para patrón de referencia sobre condiciones variables de laboratorio.

En México, el laboratorio de calidad estadístico, se implanto como ensayo piloto en la clínica siete del Instituto Mexicano del Seguro Social, a sugerencia del Dr. Louis Mourey y la Q.B.P. Martha Gurria Rifoells, principalmente, y desde entonces se a tratado que se adopte a todos los laboratorios ante de esa institución como fuera de ella.

A diferencia de lo que se piensa, frecuentemente, para llevar a cabo no de estos estudios de control de calidad, no se requieren grandes conoci-

ESTUDIO DE EXACTITUD Y PRECISION DE DETERMINACIONES CLINICO QUIMICAS EN 170 LABORATORIOS DEL CANADA.

	Control	Valores informados.		Error permisible	% de resultados inaceptables.
		Min.	Max.		
GLUCOSA	A. 86.0 mg	63	115.0	± 10 %	34.4
	B. 197.0 mg	154	240.0		20.0
SODIO	A. 139.0 mEq	122	205.0	± 1.8 %	53.5
	B. 126.0 mEq	110	155.0		53.7
CLORUROS	A. 102.0 mEq	81.2	130.0	± 2 %	41.8
	B. 89.0 mEq	70.1	115.0		75.0
COLESTEROL	106.0 mg	83.0	201.0	± 10 %	83.5
ERROR PROMEDIO EN UN TOTAL DE 4100 ANALISIS: 47.6 %					

TONKS D.B. : CAN. ASSOC. CLIN. CHEMISTS. CANADA 1963.

TABLA I.

ESTUDIO DE CONTROL DE CALIDAD.

GRAN BRETAÑA.

Determinación	Error aceptable	METODOS.	
		Manual	Autoanalizador.
SODIO	± 1.8 %	54.0 %	27.0 %
UREA	± 10.0 %	38.9 %	12.9 %
FOSFATOS	± 10.0 %	28.0 %	11.9 %
CLORUROS	± 2.0 %	75.0 %	—
ERROR PROMEDIO : 49.2 %			

BR. ASSOC. CLIN BIOCHEM. - A.M. GOWENLOCK.

TABLA 2.

VARIACION ENTRE FRASCOS COMO FUENTE DE ERROR EN EL SUERO CONTROL.

FORMULAS PARA ANALISIS DE VARIANZA.

Fuente de variación	Suma de cuadrados. S.S.	Grado de libertad	Promedio del cuadrado.
ENTRE FRASCOS	$\frac{\sum T_i^2}{n} - \frac{T^2}{N}$	r - 1	$\frac{S.S.}{r - 1}$
DENTRO DE LOS FRASCOS (ERROR ANALITICO)	$\sum y^2 - \frac{T_i^2}{n}$	N - r	$\frac{S.S.}{N - r}$
TOTAL	$\sum y^2 - \frac{T^2}{N}$	N - 1	

r = Número de frascos (10), y = Una medición, n = Número de estimaciones por frasco (5).

Ti = Suma de n estimaciones por frasco, T = Suma de N mediciones, N = Número total de mediciones

G.R.A. PADMORE AND J.A. GATT. : CLINICAL CHEMESTRY. 1970.

TABLA 3

mientos de estadística. Para conocer y analizar los errores que puedan surgir durante un determinado método de análisis, basta conocer las bases introductorias a este estudio matemático.

Para el control de calidad en el laboratorio químico clínico se deben considerar dos aspectos fundamentales: PRECISION Y EXACTITUD. Estos dos conceptos estadísticos no siempre se usan correctamente y pueden prestarse a confusiones y discusiones semánticas.

Durante el Symposium Internacional sobre Control de Calidad celebrado en Düsseldorf Alemania, en 1970, y auspiciado por la Sociedad Alemana de Bioquímica Clínica, se enfatizó la necesidad de uniformar su significado y el empleo de esta terminología.

PRECISION.- Indica reproductibilidad de una serie de valores obtenidos empleando un método determinado con reactivos específicos y en condiciones constantes.

Es un punto de referencia sobre la dispersión de los diversos valores numéricos fuera del valor medio en una serie de determinaciones obtenidas con una misma muestra.

La precisión no tiene valor numérico y como índice de ella se utiliza la "imprecisión", que es la dispersión de los resultados analíticos realizados en un mismo espécimen medido en un mismo analito.

ANALITO.- Valor a ser medido.

La imprecisión se determina haciendo ensayos replicados en un mismo espécimen o en cada uno de los grupos de especímenes de acuerdo al diseño experimental de los replicados.

El objetivo de buscar errores casuales que se cometen, es la causa principal de la comprobación de la precisión, por ejemplo cuando no se domina una técnica o se emplean instrumentos mal calibrados.

La precisión es un parámetro que puede corregirse al mejorar la técnica de trabajo, calibrar adecuadamente los instrumentos de medición, logrando que las variaciones en una serie de determinaciones sean más pequeñas.

La evaluación periódica de la amplitud numérica de un determinado método.

do analítico para equis substancia, en un número determinado de años dados puede servir como índice de precisión en el laboratorio si la población del hospital con la cual se trabaja es esencialmente la misma (15).

Muchos datos analíticos siguen la llamada distribución de frecuencias gaussiana normal (figura 1). Esta fué enunciada primeramente por el matemático francés Abraham Moivre en su tratado en 1733 y desarrollada posteriormente por el astrónomo y matemático Karl F. Gauss en el siglo XIX (3). de esta curva de distribución de frecuencias es posible calcular la dispersión de los resultados alrededor de un valor medio \bar{X} (-S,+S).

El grado de dispersión es expresado estadísticamente como desviación estandar (\sqrt{S}), a la cual describe Copeland (14), como la unidad que describe una variación inevitable cuando se presenta en una determinada serie de mediciones practicadas.

Matemáticamente la desviación estandar esta representada por:

$$D.S. = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Donde:

X = Cada uno de los valores hallados.

\bar{X} = Valor promedio de los valores hallados.

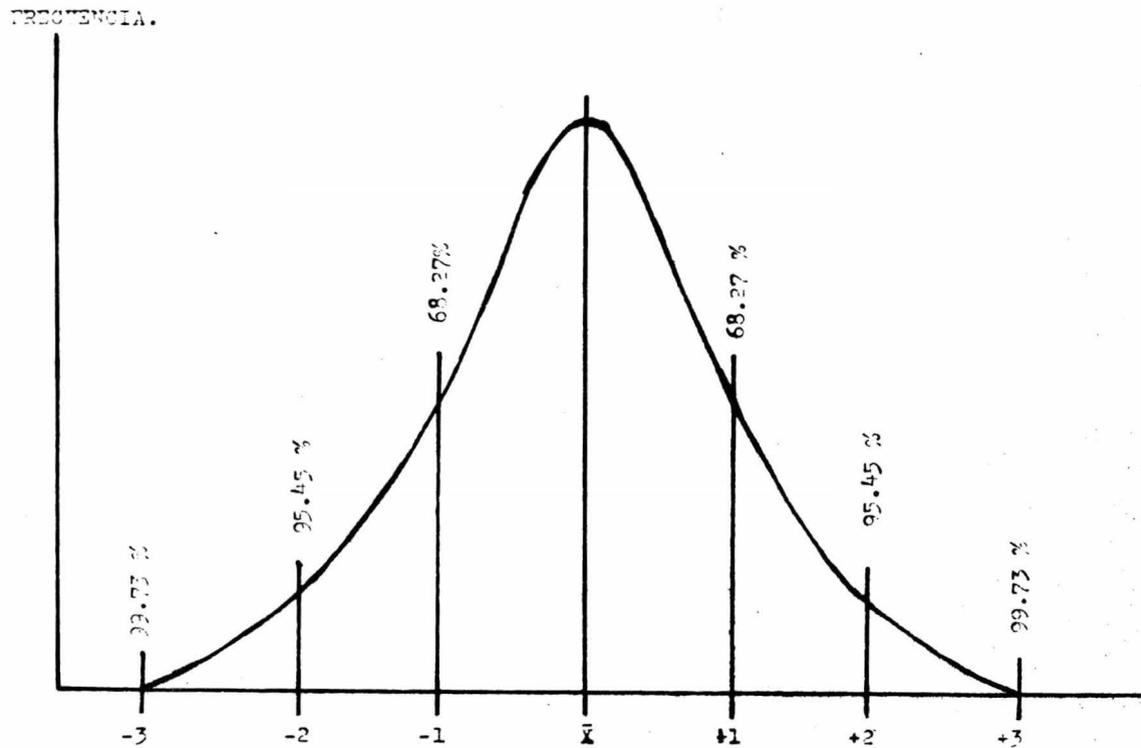
\sum = Suma de.

n = Número total de valores observados.

Al cuadrado de la desviación estandar se le conoce como VARIANZA; cuando es necesario distinguir la desviación estandar de una población de la desviación estandar de una muestra sacada de esa población, se emplea el símbolo S, para la última y \sqrt{S} para la primera. Así, S^2 y $\sqrt{S^2}$ representan la varianza muestral y poblacional respectivamente.

De acuerdo a los estudios estadísticos los resultados caen dentro de los siguientes límites aceptables de error:

$$\left. \begin{array}{l} \bar{X} + 1S \text{ (Máximo)} \\ \bar{X} - 1S \text{ (Mínimo)} \end{array} \right\} 68.3 \%$$



Curva de frecuencia normal. Tomada del Tietz (3).

Figura 1.

$$\left. \begin{array}{l} \bar{X} \pm 2S \text{ (Máximo)} \\ \bar{X} - 2S \text{ (Mínimo)} \end{array} \right\} 95.5\%$$

$$\left. \begin{array}{l} \bar{X} + 3S \text{ (Máximo)} \\ \bar{X} - 3S \text{ (mínimo)} \end{array} \right\} 99.7\%$$

Algunas de las condiciones que se establecen para definir en forma adecuada el marco de referencia de la desviación estandar son:

- 1.- Número de técnicas que comprende.
- 2.- Uno o más días.
- 3.- Una o más muestras.
- 4.- Nivel de concentración de las muestras.
- 5.- Soluciones acuosas o muestras de contenido proteico.
- 6.- Conocer o no el término que se esta probando o que se esta corriendo.

En un programa de control de calidad cuando se acepta el valor $\pm 1S$ como medida de precisión del método, se considera generalmente dentro de tales límites un coeficiente de variación del 5 al 10 % para metabolitos (glucosa, urea, hierro, etc), y el 20 % para valores correspondientes a actividades enzimáticas.

Como en la practica el tamaño de la muestra suele ser relativamente pequeño se sugiere calcular los límites de tolerancia que estan dados por la siguiente expresión:

$$L.T. = \bar{X} \pm K \times S.$$

En donde:

L.T. = Límites de tolerancia.

\bar{X} = Media.

K = Factor de Bowker.

S = Desviación estandar.

El factor K esta dado por Bowker (16), quien da tablas de valores completos para el factor K, para poblaciones hasta de 1000 (Tabla 4).

VALORES DE CONSTANTE DE BOWKER.

N	Factor K
5	4.152
6	3.723
7	3.452
8	3.264
9	3.125
10	3.018
15	2.713
20	2.564
25	2.474
30	2.413
40	2.334
50	2.284
60	2.248
70	2.222
80	2.202
90	2.185
100	2.172

Factores K para coeficiente de confianza, γ , 0.90, para obtener límites de 95 por 100 del intervalo normal.

Tabla 4, tomada de Bowker A.H. (16).

La desviación estandar puede identificar fuentes de variación debidas al uso de diferentes especímenes, concentraciones, series, reactivos, instrumentos, analistas, días (u otros periodos de tiempo), métodos y laboratorios, etc. Estos factores pueden contribuir a la imprecisión y algo muy importante pueden producir inexactitud.

La precisión se dice esta bajo control mientras que la variación de los replicados permanece dentro de los límites de predicción de las consideraciones de probabilidad de ejecución previa.

EXACTITUD.- Significa la medida correcta de una cantidad y representa la aproximación al valor real o efectivo de una muestra del resultado obtenido (13).

La exactitud permite investigar y encontrar los errores sistemáticos y depende siempre de un factor específico, por ejemplo cuando se emplean pipetas mal calibradas o cuando se deseca una sal inadecuadamente y con ella se prepara un patrón de concentración determinada.

Un método que es preciso no necesariamente debe ser exacto, por ejemplo puede considerarse la determinación de glucosa por los métodos de Folín Wu O - Toluidina y Glucosa Oxidasa, mientras que el primero de estos métodos determina azúcares reductores, no llenando los requerimientos de exactitud que establece el control de calidad, los otros dos son más específicos y exactos.

La exactitud de los resultados analíticos puede afectarse por las mismas fuentes identificables de variación que contribuyen a la imprecisión, cada una puede ser de interes metodológico y cada una puede investigarse utilizando un diseño experimental adecuado y análisis estadístico.

La exactitud no tiene valor numérico y como indice de ella se usa la "inexactitud", que es la diferencia del promedio aritmético de mediciones replicadas en un mismo espécimen para un determinado analito y puede ser expresada en unidades en las cuales se mide la cantidad o como un porcentaje del valor verdadero.

La exactitud como una relación al nivel absoluto de concentración esta controlada por el uso de un patrón primario apropiado y requiere investigación continua de metodología e instrumentos. Y esta, con relación a la preci-

3
sión puede ser medida y controlada por el uso de la desviación estandar.

Al efectuarse este tipo de control, el problema principal reside en la dificultad de disponer de "soluciones de referencia" adecuadas, como se sabe, es realmente difícil evaluar que significan los valores reales o efectivos sobre todo si se desconoce el método por el cual han sido obtenidos dichos valores. Por otro lado, estos valores asignados con mayor o menor precisión, dependiendo desde luego de una serie de factores, son validos exclusivamente para el método y condiciones para las cuales se llevarón a cabo cada una de las determinaciones.

Los valores de los componentes analíticos para muestras de referencia son determinados de acuerdo a los patrones primarios y secundarios.

La importancia de los patrones y sueros de referencia a sido discutida - por diversos autores, como el Dr. Patiño (1), quien da la siguiente clasificación de ellos.

A.- PATRONES PARA CALIBRACION DE METODOS.

Valores determinados al peso.

- 1.- Patrones primarios (Acuosos o en otros solventes).
- 2.- Patrones acuosos más proteínas.
- 3.- Patrones en suero humano (Dializados, constituyentes añadidos al peso).

B.- SUEROS DE REFERENCIA .- (Sueros de control).

Valores determinados por análisis.

- 1.- (Se consideran patrones secundarios.
- 1.- Sueros animales (generalmente equino o bovino).
- 2.- Suero humano.

A-1 Patrones acuosos.- O patrones en diversos solventes orgánicos o inorgánicos, estos son los comúnmente considerados patrones primarios.

Son soluciones que contienen únicamente la substancia química pura que va a ser determinada por las muestras. Su concentración es conocida porque la substancia se pesa exactamente en una balanza analítica, se transfiere cuantitativamente a un matraz aforado y se afora a un volumen dado.

A-2 Patrones acuosos más proteínas.- También llamados " sueros artificiales" no tienen las características físicas, ni químicas, ni la viscosidad del suero humano que tanta importancia tiene cuando el proceso análítico es ta influido por problemas de tensión superficial, como en la fotometría de flaza o en la simple medición de volúmenes en pipetas y material de vidrio aforado.

A-3 Patrones en suero.- Es un suero humano con valores conocidos, con estructura proteica intacta que puede dar migración electroforetica similar a la del suero fresco. Este tipo de suero, no solo sirve para estandarizar técnicas como patrones de calibración, sino también para control de calidad como suero de referencia (Monitrol, Versatol).

Es preciso recurrir a un delicado proceso de diálisis selectiva para remover la mayoría de la substancias de interés clínico. Cada una de estas substancias se vuelve a añadir al suero base en cantidades pesadas exactamente.

B.- SUEROS DE REFERENCIA.

B-1 Sueros animales.- Para el control de calidad algunos laboratorios han - usado sueros equinos o bovinos frescos, congelados y liofilizados. Generalmente a estos sueros se les asignan valores para los diversos constituyentes obtenidos del promedio de múltiples determinaciones para cada substancia. Hay que tener en cuenta que el suero animal tiene muchas características diferentes a las del suero humano.

B-2 Suero humano.-

a.- Sueros congelados "pools" Sic, Son preparados recogiendo diariamente todos los sobrantes de muestras no hemolizadas, lipémicas o íctericas y almacenadas a 0°C. Uno de los problemas que presenta este tipo de patrón es la estabilidad pues aún bajo congelación muchos valores se alteran. Es importante tener en cuenta que los valores de loa diferentes constituyentes han sido dados por el laboratorio.

En un estudio comparativo hecho por el Dr, Martinek (18), sobre determinaciones de calcio usando mezcla de suero, demostro que los valores de calcio disminuyen rapidamente en los sueros congelados.

b.- Sueros liofilizados.- La conservación de este suero por largo tiempo depende del grado de humedad residual del suero. Este punto es crítico por que deben reconstituirse antes de usarlos añadiendo la cantidad precisa

de agua destilada pues de lo contrario varían las concentraciones de los diversos constituyentes.

Uno de los autores que más ha estudiado los patrones y sueros de referencia como base de cualquier programa de control es el Dr. Nathan Radin (17), quien ha hecho la siguiente clasificación de ellos.

- I.- PATRON PRIMARIO.- Es una substancia química pura que se usa para el propósito de ensayar una solución volumétrica de concentración desconocida o para la preparación de una solución de concentración conocida.
- A.- PATRON VOLUMETRICO PRIMARIO.- Se prepara disolviendo y diluyendo una cantidad exactamente pesada al volumen en un frasco volumetrico calibrado.
- B.- PATRON VOLUMETRICO SECUNDARIO.- Un reactivo es disuelto y diluido a aproximadamente la concentración deseada. La concentración de la solución puede ser determinada por titulación de la solución contra una solución que contiene un peso conocido de una substancia patrón primaria o contra un volumen medido de una solución patrón primaria.
- C.- PATRON CLINICO PRIMARIO.- Es una substancia química del fluido corporal que puede ser preparada con límites de pureza que pueden ser aceptables por medición de la cantidad de la entidad molecular por peso.
- D.- SOLUCION PATRON CLINICA PRIMARIA.- Es aquella solución de peso exacto conocido de una substancia clínica primaria disuelta y diluida en un volumen exacto de solución .
- E.- SOLUCION PATRON CLINICA SECUNDARIA.- Es preparada disolviendo y diluyendo una cantidad pesada de una substancia química a un volumen conocido con un solvente definido o solución. Si el material pesado no es un patrón primario, la concentración de la substancia química es determinada por análisis químico.

La clasificación de estos dos autores nos dá margen a analizarlas y hacer algunas consideraciones generales.

Los patrones acuosos más proteínas para la calibración de métodos resulta un patrón caro ya que las proteínas usadas necesitan tener un alto grado de pureza por lo que se requiere de dialisis selectiva, además, de la dificultad de la disolución de las proteínas.

Los patrones en suero humano tienen la desventaja que aunque dializados no es posible obtener una total pureza del suero, por lo que además del constituyente añadido, en el suero quedan restos de ese constituyente y nos da una concentración diferente a la señalada. Estos patrones por eso, el Dr. Radin los divide en clínicos primarios y secundarios. Además son determinados por análisis por lo que caen dentro de la clasificación de sueros de referencia.

Las fuentes de error que pueden alterar los resultados son muchas y variadas, el Dr. Lynch (24) señala entre los más comunes los siguientes:

Reactivos viejos o mal preparados, especialmente los patrones.

Cristalería de mala calidad.

Errores del fotómetro.

Componentes ópticos sucios.

Cambios en el filtro, roturas o deterioro.

Cambios o fallas en la fuente luminosa.

Ajuste de la longitud de onda.

Cubeta o tubo patrón sucio, turbio o rayado.

El erróneo proceder que consiste en emplear como blanco un tubo tapado con agua.

Falla del amplificador electrónico.

Deterioro de la fotocelda o fototubo.

Resistencia variable o reóstato gastado o defectos en los instrumentos de punto cero.

Mala regularización de la temperatura de los baños de agua.

Cambios en el personal que significan desconocimientos de los métodos y aparatos.

Alteración del suero testigo por descongelación.

CAPITULO II.

SELECCION DE LOS METODOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA SU APLICACION Y DESARROLLO.

Dentro de las mediciones y determinaciones más importantes que debena cerse en un sistema de control de calidad, encontramos las siguientes, que son:

- 1.- Número de determinaciones (n).
- 2.- Promedio de muestras consecutivas del lote que se esta trabajando (\bar{X}).
- 3.- Desviación estandar (DS o S).
- 4.- Coeficiente de variación (CV).
- 5.- Amplitud de los límites de aceptación dados por el laboratorio ($\pm 1S, \pm 2S$
 $\pm 3S$).

Esto nos lleva a mantener el sistema dentro de un determinado nivel, re conociendo que la variabilidad es inherente en todo proceso de medida, y que estas variaciones caén dentro de la distribución de frecuencias gaussiana cer cana al punto medio. Además, en todos los pacientes se reconoce que los cam bios diarios en la concentración de sustancias individuales son de interés primario para el médico (9).

Debemos tener en cuentas las características propias del laboratorio, así como de los recursos con que cuenta, tales como personal, aparatos, reactivos, etc.

Muchos invetigadores en el campo de la química clínica se han dedicado al estudio de diferentes sistemas de control de calidad, los cuales tienen sus propios límites de confiabilidad así como sus propias restricciones.

Se ha escogido, para analizar, cinco de ellos, viendo sus ventajas y desventajas y seleccionando dos de ellos para compararlos y saber cual de ellos es aplicable al laboratorio y así poderlo desarrollar.

USO DE CARTAS DE CONTROL EN EL LABORATORIO CLINICO.

La primera descripción de cartas de control de calidad para el laboratorio clínico fué publicada por Levey y Jennings en 1950 (5).

El principio de las cartas de control es proveer una constante comprobación sobre la validez de las numerosas determinaciones corridas día a día haciendo posible distinguir entre los terminos de fluctuaciones estadísticas y el error actual.

El sistema seguido por Levey y Jennings para el desarrollo de las cartas de control de calidad es muy sencillo y se puede resumir como sigue:

- 1.- Se almacena y conserva volumen suficiente de sangre total o plasma, en la cual la concentración del material a ser analizado sea estable por un largo período de tiempo. La sangre total o plasma mezclado es distribuido en muestras de cinco ml, en pequeños tubos y posteriormente almacenadas en congelación a $- 10^{\circ}\text{C}$.
- 2.- Para ser utilizadas las muestras, se descongelan a temperatura entre los $30 - 35^{\circ}\text{C}$.
- 3.- Como el valor exacto de la concentración de cualquier substancia control no es conocido, la estimación del valor exacto es obtenida de los datos encontrados promediando los valores individuales obtenidos de los primeros 20 pares de valores de la muestra analizada. Estos, se obtienen de un período de tiempo apropiado, así que los factores que influian en el procedimiento analítico son minimizados.
- 4.- Se corren dos muestras para cada determinación a estudiar, dos veces por semana, tratandolas como pruebas rutinarias.
- 5.- Es importante tener la seguridad de que las muestras no han sufrido ningún tratamiento preferencial.
- 6.- Una vez hecha la determinación, el promedio de las dos muestras y el valór representativo de la diferencia entre los dos resultados o sea la am

plitud numérica se emplean para hacer un diagrama sobre la carta de control.

7.- El promedio de cada par de determinaciones es registrado como ordenada y el orden del análisis como abscisa para la preparación de la carta de control.

Registrando por separado, en otro sistema cartesiano paralelo, la variación entre los análisis duplicados, la amplitud numérica (la diferencia en los valores de los duplicados), es registrada como ordenada y el orden del análisis como abscisa.

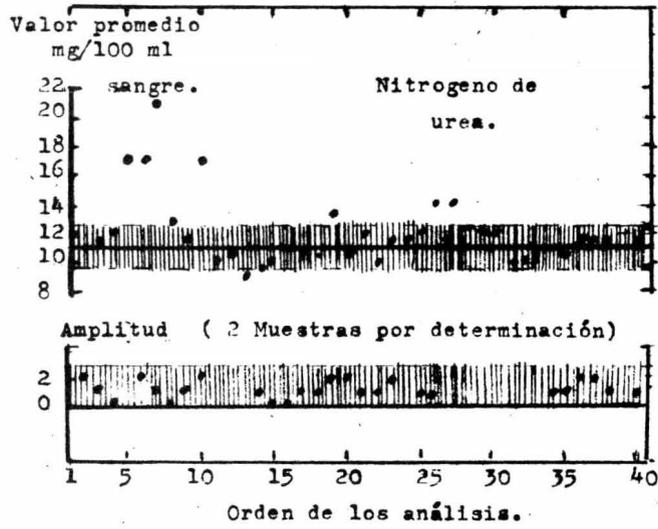
8.- Los límites de confiabilidad son dados por más-menos una, dos y tres desviaciones estandar, posteriormente, estos mismos autores dan en otro trabajo, para más-menos tres desviaciones estandar el valor de $1.88 \times \bar{R}$ como podemos observar en la figura 2.

9.- El valor de R es obtenido promediando el valor de la amplitud numérica de los primeros 20 pares de muestras estudiadas.

10.- Los límites de control para el promedio y la amplitud numérica son más-menos tres desviaciones estandar.

Las ventajas de este sistema son muchas, y aunque su aceptación fué lenta en un principio, posteriormente, muchos investigadores la aceptaron y es la base de los demás sistemas de control de calidad aquí enunciados; entre estas ventajas tenemos:

- a.- Ofrece un método simple para comprobar el efecto resultante de todos los factores dados, que influyen en la exactitud y en la precisión de una prueba determinada.
- b.- Ofrece las bases para iniciar la corrección de un método que no funcione adecuadamente.
- c.- Proporciona la seguridad del laboratorio.
- d.- No se limita a pocas determinaciones, cualquier análisis químico rutinario efectuado en el laboratorio puede ser usado para estudios de control.



Carta de Control para la determinación del Nitrogeno de Urea

Figura 2 (Tomada de Levey and Jennings (5)).

Sus desventajas son:

a.- Las gráficas de control no son claras.

SISTEMA PROMEDIO DE NORMALES.

Este sistema fué desarrollado por Robert G. Hoffman y M.E. Waid en el año de 1965 (19).

Este sistema de control de calidad esta diseñado para laboratorios en los que se procesan pocas muestras. Se necesita poco trabajo para su ejecución y se basa en el promedio de las muestras procesadas día a día, que caen dentro de los límites de aceptación y registrarlos en la carta control, la figura 3 nos ilustra este tipo de sistema.

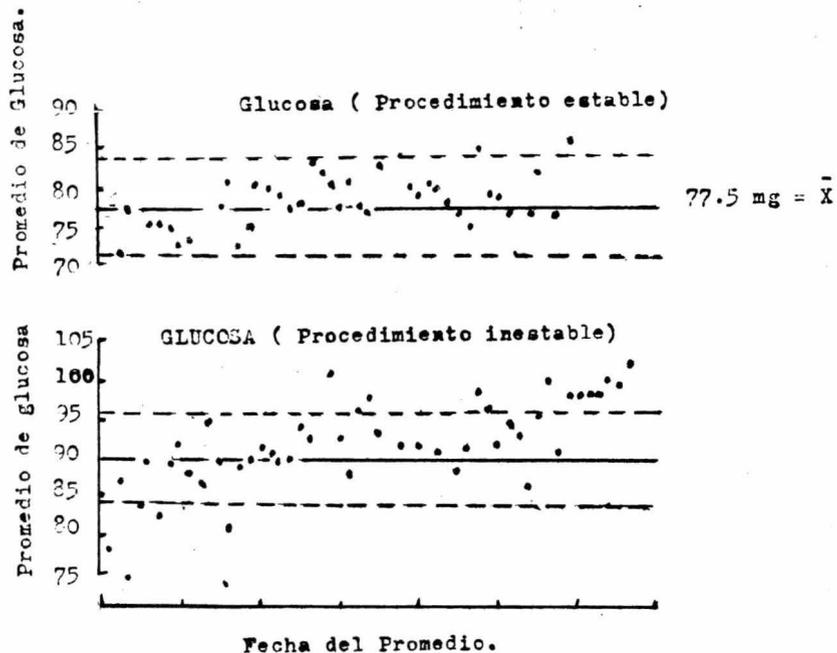
En este sistema, se desechan, o no se incluyen, las muestras de los pacientes a los cuales se sangra para pruebas de glucosa postprandial o de tolerancia a la glucosa.

Los límites de confianza se obtienen así:

- 1.- Se calcula la desviación estandar de los "normales" dividiendo la amplitud numérica entre cuatro. Esto es, una amplitud real verificada por el calculo manual en una distribución de frecuencias de los valores de pacientes.
- 2.- Se determina la desviación estandar de los "promedios de los normales", dividiendo la desviación obtenida en el paso (1), entre la raíz cuadrada del número de pruebas promedio de normales en cada grupo.
- 3.- Se multiplica el valor obtenido en el paso (2), por 1.96.
- 4.- Se suma y se resta el resultado obtenido en el paso 3, al promedio de la amplitud normal, lo cual dara los límites de confianza del 95 % tanto superior como inferior.

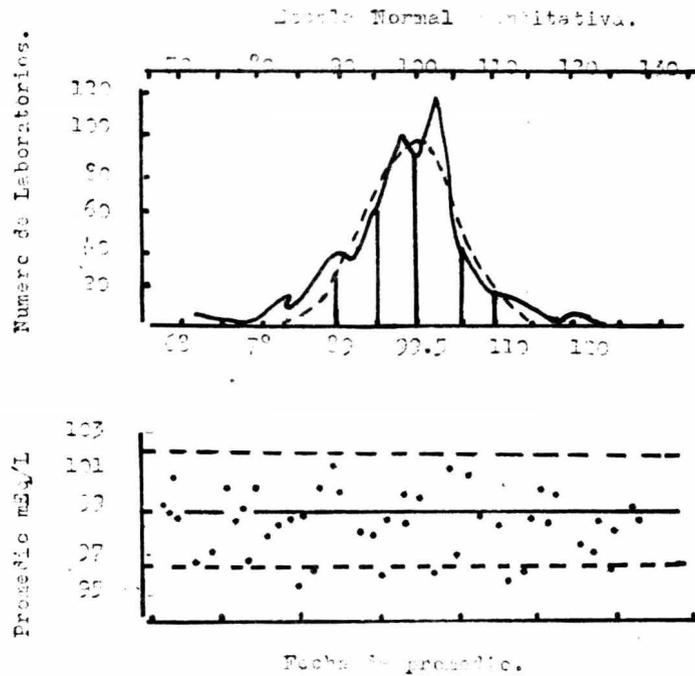
La figura 4 muestra un ejemplo de la gráfica de "forma normal", que incluye los resultados de 600 análisis de cloruros.

Entre las ventajas de este método encontramos las siguientes:



Promedio de normales, Carta control para Glucosa sanguinea
Cada punto sobre cada carta es el promedio de 10 pruebas de
pacientes las cuales caen dentro de los valores considerados
como normales.

Figura 3.



Distribución de Promedios (forma estándar), de 600 pruebas de cloruros.
Promedio de normales para cloruros (Abajo).

Figura 4.

- a.- Es teóricamente ideal al estudio del paciente.
- b.- No se requiere de gran trabajo ya que las muestras son procesadas día a día.
- c.- Puede ser aplicable a un gran número de pruebas.
- d.- No se requiere de ningún suero especial.
- e.- Las gráficas pueden ser vistas sin molestar al personal por los médicos visitantes.

Las desventajas de este sistema son:

- a.- Kilgariff y Owen (20), evaluaron este sistema de control e indicaron que es relativamente insensible como auxiliar en un método de calibración para muchas pruebas, errores que caen dentro del 3 al 30 % en los resultados de los constituyentes plasmáticos.

La falla del procedimiento para descubrir errores de tal magnitud es inherente del método, ya que en cada prueba los resultados de los pacientes tienen amplitud sobre los resultados normales.

- b.- Muchos días fuera de control aparecen en la carta y el problema técnico no puede ser identificado.
- c.- No se hace uso de ningún patrón.
- d.- Las muestras de los pacientes en los hospitales no provienen de poblaciones al azar.

METODO DEL NUMERO MAS O NUMERO POSITIVO.

Este método también fué desarrollado por Robert Hoffman y M.E. Waid en 1963 (21).

Este método está basado en la estabilidad biológica de las personas normales, cuando se habla de personas normales no se refiere al estado general de la salud de los pacientes, sino a los resultados de un laboratorio testigo.

Se registran un mínimo de 500 muestras a determinar y entonces se repre

señala gráficamente como distribución de frecuencias similar a la de la figura 5, en la que se divide la distribución en dos partes:

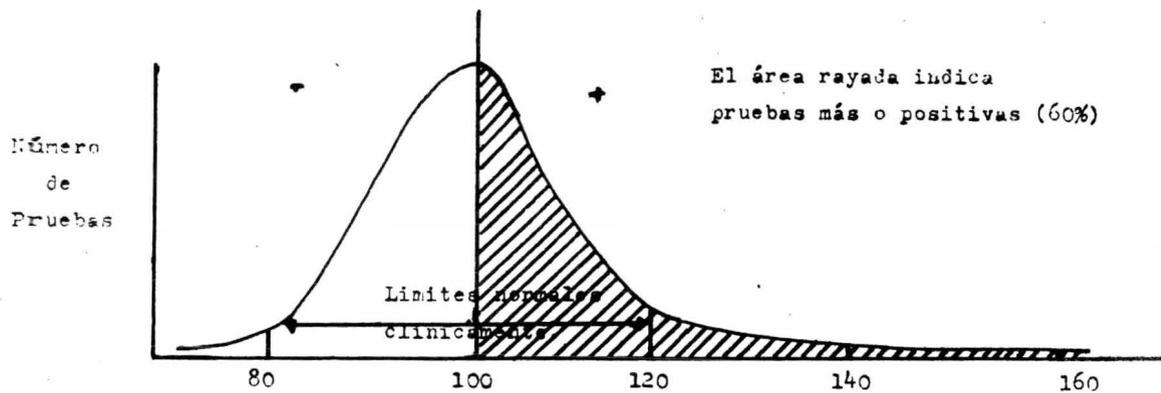
- 1.- Un pico alto dominado la distribución (en lenguaje estadístico moda).
- 2.- Un pico alto donde se encuentra la amplitud numérica de los valores clínicos normales.

Suponiendo hipotéticamente que el pico de la curva para glucosa es de 100 mg/100 ml, arbitrariamente se asigna para este caso a este valor como valor testigo del número positivo o número más.

Esta es la base del método, porque si en el procedimiento probado es constante sobre el promedio, el 60 % de todas las pruebas serán pruebas positivas o pruebas más, si hay variación en el procedimiento probado más o menos que el 60 % serán pruebas positivas o pruebas más. La distribución se divide bajo el pico de la curva para obtener la mejor sensibilidad del método para encontrar cualquier cambio, por supuesto el punto usado para dividir las pruebas positivas o más de las otras pruebas permanece fijo, en la figura 6 vemos la gráfica de control de número positivo o número más para glucosa.

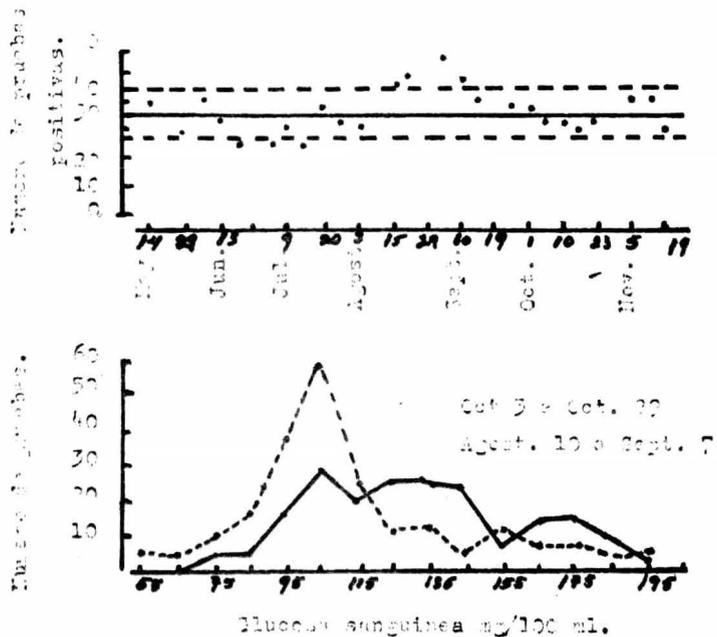
Las gráficas se calculan así:

- 1.- Se obtienen un gran número de valores clínicos para la prueba en cuestión.
- 2.- Se separan series de amplitud igual con diferencias de 5 a 10 mg y se tabulan estos.
- 3.- Se traza su distribución de frecuencias y se establece la moda.
- 4.- Se separan grupos de 50 testigos consecutivos, este número es escogido arbitrariamente.
- 5.- Se marcan con signo positivo todos los valores de más de la cantidad escogida arbitrariamente, como número positivo o número más, contando el número de signos positivos en cada grupo de 50 testigos.
- 6.- Se trazan estos números sobre la carta control.
- 7.- Los límites de confianza para la carta de control del 95 % están dados por la siguiente fórmula:



Distribución hipotética de valores para glucosa sanguínea.

Figura 5.



(Arriba). Carta Control para Glucosa sanguínea.
(Abajo). Distribución de frecuencias de valores para Glucosa, período correspondientes de pacientes.

Figure 6.

$$L.C. 95 \% = np \pm npq$$

En donde:

n = Número de pruebas en un grupo.

p = Número de pruebas positivas.

q = complemento del número positivo.

Las fórmulas son simplemente la media y la desviación estandar de la - distribución binomial usando una gráfica de aproximación normal para los lí mites de confianza.

Entre las ventajas de este método tenemos las siguientes:

- a.- No hay necesidad de ningún suero especial.
- b.- Los límites de confianza estan dados dentro de los mismos valores obtenidos por los testigos.
- c.- Reconoce desviaciones de magnitud suficiente.

Las desventajas de este sistema son:

- a.- Se necesita una gran cantidad de muestras para el sistema, el mínimo de be ser de 500.
- b.- Desafortunadamente, algunas pruebas son pedidas primariamente para el pa ciente cuyos valores comúnmente varian semana a semana, los números positivos pueden variar así mucho semana a semana, que no pueden ser usados para detectar errores de laboratorio.
- c.- Los valores de las pruebas obtenidas de los pacientes, quienes pueden - dar una curva gaussiana o pseudogaussiana cercana a la moda difiere con siderablemente de la moda obtenida de los valores de una población sana.
- d.- El método del número más con frecuencia no tiene validez estadística, lo amplios límites de confianza con frecuencia no detectan cambios en el - control de calidad.
- e.- Hubert J. Van Peenen y Donald Lindberg (22), comprobaron este sistema pa ra electrolitos en suero, encontrandolo inapropiado e inadecuado.

f.- No se usa ningún patrón primario.

CONTROL DE CALIDAD USANDO EL PROMEDIO DIARIO.

Este método fué desarrollado por Dixón y Northan en 1970 (23).

Se basa en el valor promedio diario como un sistema de control de calidad estadístico para múltiples análisis bioquímicos usando autoanalizador.

Compara la utilidad del promedio diario para buscar cambios con un suero control convencional. Igualmente determina los resultados individuales de los pacientes comparandolos con las características propias del individuo de acuerdo a su edad, sexo, estado de salud, así como si la muestra fué tomada de un paciente ambulatorio o de un paciente encamado, también compara los valores de los sueros de los pacientes internos así como de los pacientes externos.

El efecto de fluctuación en la proporción de pacientes internos y de pacientes externos se controla de dos maneras:

- a.- Los resultados de cada día son separados en grupos de pacientes internos y de pacientes externos, calculando su promedio diario. La desviación estandar de cada grupo se calcula con los promedios de los resultados obtenidos en 28 días consecutivos.
- b.- Usa los resultados obtenidos en varios meses, dando el promedio diario para pacientes externos de la siguiente manera:

$$X = \frac{n_i X_i + n_o X_o}{n_i + n_o}$$

$$X = \frac{n_i X_i + n_o (X_i + (X_o - X_i))}{n_i + n_o}$$

$$X = X_i + \frac{n_o}{n_i + n_o} (X_o - X_i)$$

$$X_i = X - \frac{n_o}{n_i + n_o} (X_o - X_i)$$

En donde:

X_i = Promedio de los resultados de los pacientes internos.

X_o = Promedio de los resultados de los pacientes externos.

n_i = Número de pacientes internos en un día dado.

n_o = Número de pacientes externos en un día dado.

X = Observación del promedio dado de un día dado.

Las desviaciones estandar del promedio diario y del promedio diario valorizado, fueron calculados cada mes y comparadas calculando la proporción entre la primera y la última.

Las desviaciones estandar del suero control fueron calculadas mesualmente durante varios meses, posteriormente, se comparo el promedio diario y el suero control mediante la siguiente fórmula, en la que se precisa que la seguridad de un método analítico depende de dos factores:

a.- La variabilidad estadística en sí.

b.- El factor de control de calidad respondería a un cambio en la exactitud y precisión analítica, así en este caso un cambio en la exactitud y en la precisión (dA), podría ser asociado con un cambio en el control de calidad estadístico (dQ). La relación dQ/dA es la sensibilidad (R) del método.

Otro tipo de determinación que se hizo en este sistema fué:

$$RP = \frac{m_2}{m_1} = \frac{SD_2 tR_1}{SD_1 tR_2} = \frac{SD_2 R_1}{SD_1 R_2}$$

Dixón dio el valor a R_2 de la unidad, por lo que:

$$RP = R_1 \times \frac{SD_2}{SD_1}$$

En donde:

m = Más pequeño cambio detectado en la exactitud y en la precisión.

P = Probabilidad.

SD = Desviación estandar.

R = Sensitividad.

t = Valor t dado por la tabla de Students.

Ventajas de este sistema:

- a.- Selecciona pacientes en condiciones tales como edad, sexo, peso, etc; si es interno o externo, si esta encamado o es ambulatorio, que pueden alterar los resultados. Si el efecto de estos factores puede reducirse, el autor dice que el promedio diario es una poderosa herramienta para detectar errores analíticos, lo cual en nuestra opinión no es exacto, puede ser una herramienta de aproximación.
- b.- Una fórmula alternativa de corrección del promedio diario es dividir los resultados de los pacientes en subpoblaciones, como se expuso en el inciso anterior, y dar factores de control de calidad para cada grupo.
- c.- Es valuable estadísticamente en el control de selección de los métodos donde un gran número de resultados caen dentro de un intervalo normal ya que el autor indica que debe de limitarse a determinada cifra.

Sus desventajas son:

- a.- Se necesita un gran número de determinaciones .
- b.- control del paciente.
- c.- Hace uso de métodos complejos en su manejo por lo que se requiere de personal especialmente encargado de llevar a cabo este trabajo, independientemente del personal técnico del laboratorio.
- d.- No usa suero control alguno.
- e.- Reduce los límites de confianza de acuerdo a lo que el autor desea.

METODO DEL CENTER FOR DISEASES CONTROL (4).

En este sistema se usa suero control que debe tener las siguientes características: No ser lipémico, icterico ni hemolitico. Se mezcla una gran cantidad de suero y se envasa en pequeños frascos con una cantidad de 2 a 4 ml por frasco, y se congelan a -10°C ; cuando se procede a trabajar se descongelan 2 frascos por día; o se usan patrones comerciales a condición de que el lote no varie, ya que si se tuviese un nuevo número de lote habria que iniciar el programa, es por tanto, importante asegurarse el aprovisionamiento de suero control en suficiente cantidad para un año mínimo.

Las muestras trabajadas diariamente son colocadas al azar entre los -

sueros de pacientes, hasta completar un mes de trabajo, con lo que se traza la carta control.

Las fórmulas dadas por este sistema para límites de confianza y límites de aceptación son.

Para límites de confianza:

$$\bar{X} \pm 1.77 \bar{R}_s$$

$$\bar{X} \pm 2.30 \bar{R}_s$$

Para límites de aceptación:

$$2.55 \bar{R}$$

$$3.27 \bar{R}$$

En donde:

\bar{X} = Promedio de promedios.

\bar{R}_s = Promedio de las diferencias entre promedios diarios.

\bar{R} = Promedio de las diferencias de las determinaciones hechas el mismo día.

En nuestro trabajo despues de análizar estos cinco sistemas, seleccionamos el sistema de Levey y Jennings (5) y este último sistema del Center for Deseases Control por las siguientes razones:

- a.- Seleccionamos dos sistemas para tener un punto de comparación entre ambos.
- b.- Porque la cantidad de muestras procesadas no necesita ser muy grande.
- c.- El suero control es fácil de obtener y fácil de almacenar.
- d.- El tiempo que se necesita para iniciar las gráficas no es necesariamente largo.
- e.- Porque para el personal del laboratorio no representa ninguna dificultad colocar dentro de su trabajo diario las muestras control.
- f.- Para llevar a cabo un sistema de control de calidad, debe hacerse con un suero de referencia, ya que los valores que de este se obtienen por análisis no varían tanto como si se usa el promedio de los sueros de los pacientes para control en los que pueden influir un sin número de factores , y este tipo de control es el que usan los otros tres sistemas analizados aquí.

CAPITULO III.

METODOS Y FORMULAS EMPLEADAS.

Los sistemas seleccionados para desarrollar en este trabajo fuerón: Las cartas de control propuestas por Levey y Jennings (5), y el sistema empleado y recomendado por el Center for Diseases Control, del Public Health Department de los E.E.U.U. y la International Federation of Clinical Chemistry-en programa coordinado.

METODO DE LEVEY Y JENNINGS.

Consiste en determinar los valores de las muestras durante un mes de trabajo, tabular estos resultados y determinar la media y la desviación estandar, y trazar la carta control con más-menos una, dos y tres desviaciones estandar, en donde las ordenadas son los mg/dl y las abscisas los días u orden de análisis, posteriormente, gráficar en ella, los resultados obtenidos del siguiente mes de trabajo.

FORMULAS.

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$DS = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

En donde:

\bar{X} = Promedio.

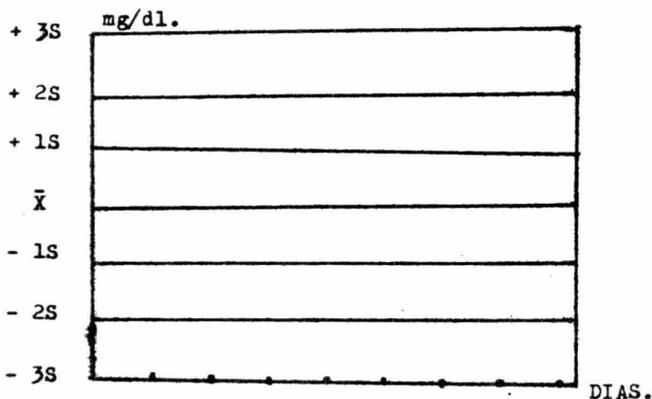
DS = Desviación estandar.

X = Valor de un análisis en un día.

n = Número de determinaciones.

Σ = Suma de.

Carta Control:



SISTEMA DEL CENTER FOR DESEASES CONTROL.

Los valores obtenidos durante un mes de trabajo, fueron tabulados de la siguiente manera:

Días	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_A - \bar{X}_B$
Lunes	X_1	X_2	\bar{X}_L	$X_1 - X_2$	-----
Martes	X_1	X_2	\bar{X}_{Mar}	$X_1 - X_2$	$\bar{X}_L - \bar{X}_{Mar}$
Miercoles	X_1	X_2	\bar{X}_{Mier}	$X_1 - X_2$	$\bar{X}_{Mar} - \bar{X}_{mier}$

En donde:

P_1 = Valor de la primera determinación del día. = X_1

P_2 = Valor de la segunda determinación del día. = X_2

$\bar{X}_L, \bar{X}_{Mar}, \bar{X}_{Mier}$, = Promedio diario. = $\frac{X_1 + X_2}{2}$

$$\bar{\bar{X}} = \text{Promedio de promedios} = \frac{\bar{X}_L + \bar{X}_{MAR} + \dots + \bar{X}_n}{n}$$

$P_1 - P_2 = R =$ Diferencias de las determinaciones hechas el mismo día.

$\bar{R} =$ Promedio de las diferencias de las determinaciones diarias.

$$\bar{R} = \frac{R_1 + R_2 + \dots + R_n}{n}$$

$\bar{X}_A - \bar{X}_B = \bar{R}_s =$ Promedio de las diferencias de los promedios diarios.

$$\bar{R}_s = \frac{\sum R_s}{n-1}$$

Una vez determinado \bar{X} , \bar{R} , \bar{R}_s , se procedió mediante las fórmulas dadas por este sistema a sacar los límites de confianza y los límites de aceptación de R, registrando en las ordenadas los mg/dl y en las abscisas los días u orden de análisis, posteriormente, una vez hecha la carta control, tanto para límites de confianza como para límites de aceptación de R, se registrarán en cada una de ellas los valores obtenidos en el siguiente mes de trabajo.

FORMULAS.

Para límites de confianza: $\bar{X} \pm 1.77 \bar{R}_s$
 $\bar{X} \pm 2.30 \bar{R}_s$

Para límites de aceptación de R:
 $2.51 \bar{R}$
 $3.27 \bar{R}$

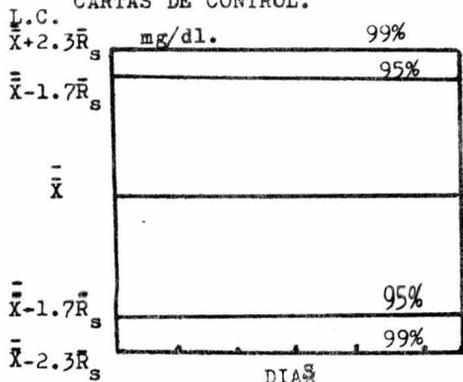
En donde:

$\bar{\bar{X}}$ = Promedio de promedios.

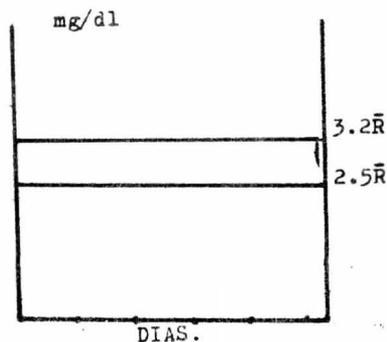
\bar{R}_s = Promedio de las diferencias entre promedios diarios.

\bar{R} = Promedio de las diferencias de las determinaciones diarias.

CARTAS DE CONTROL.



L.A.



METODOLOGIA QUIMICA.

MATERIAL EMPLEADO.

Fotocolorímetro de Klett Summerson.

Cubas para fotocolorímetro.

Tubos de ensaye de 16 x 150.

Pipetas graduadas.

Pipetas volumetricas.

Frascos de 5ml.

Filtro Seitz.

Gradillas.

Baño maria.

Baño a ebullición.

Papel filtro.

METODOS.

El suero de referencia con el cual se trabajo, se obtuvo de la siguiente manera:

Se juntó el máximo volumen de suero, el cual no debería ser icterico lípémico ni hemolítico; Se filtró por medio de un filtro Seitz con lo cual se evito la contaminación bacteriana del suero, así, como la turbidez que este pudiera tener.

Una vez filtrado el suero, se envasó en frascos perfectamente lavados y esterilizados, en cantidad de 2 a 4 ml de suero por frasco y una vez envasado se guardo en congelación a - 10°C.

Se utilizarón 2 muestras por día, las cuales fueron descongeladas a 35 - 37 °C, y se metieron al azar en el trabajo rutinario.

Se hicieron las siguientes gráficas de calibración de las substancias a ser medidas.

Glucosa: Se uso el método de la O - toluidina:

Solución patrón de 3 mg/ml.

Agua destilada.

Reactivo de O - toluidina (Se introducen 3.0 g de tiourea en un matraz de tres litros, se agregan 1900 ml de ácido acético glacial y - 100 ml de O - toluidina y agua destilada cuanto caste para completar los 3 litros).

Se hicieron 10 series de cada una de las concentraciones para la gráfica de calibración, simultaneamente de acuerdo al siguiente cuadro.

	T U B O S.				
	B	I	2	3	4
Sol. tipo	0	0.5	1.0	2.0	3.0
Agua destilada	3.0	2.5	2.0	1.0	0.0
De estas diluciones se pasa a otro tubo la siguiente cantidad:					
Dilución	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
O - toluidina	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

Se calentó a ebullición durante 3 minutos, se enfrió a chorro de agua fria, y se leyó en filtro rojo (640 nm), registrando las lecturas contra el blanco.

El blanco de cada serie se registro contra un blanco general.

Se anotaron las lecturas y posteriormente se obtuvo la media aritmética y la desviación estandar y se hizo la curva de calibración gráficando en las ordenadas las unidades Klett encontradas y en las abscisas los mg/dl de glucosa.

De la misma manera que las diluciones anteriores se procesaron las - muestras de control y los problemas, con 0.1 ml de suero, 5.0 ml de O - toluidina, etc.

Urea: Se usó el método de Chaney Marbach:

Solución patrón de 1 mg/ ml.

Ureasa liofilizada.- La cual se reconstituye con agua en el momento de usarse.

Solución de fenol (Fenol 0.5 grs; Agua destilada 70 ml; solución de nitroprusiato 1 ml; agua destilada, c.b.p. 100 ml).

Solución de hipoclorito alcalino (NaOH 2.5 N 25 ml, NaClO 4 ml, agua destilada c.b.p. 100 ml.

Se hicieron 10 series de cada una de las concentraciones para la gráfica de calibración, simultáneamente, de acuerdo al siguiente cuadro.

T U B O S.

	B	1	2	3	4	5
Sol. tipo	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Agua destilada	10	9.9	9.8	9.7	9.6	9.5

De estas diluciones se pasa a otro tubo la siguiente cantidad:

Dilución	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Ureasa Poner 2 gotas a cada tubo, incubar a 37 °C 15 minutos.

Sol. fenol	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Sol. de hipoclorito

alcalino.	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Incubar a 37°C durante 15 minutos.

Agua destilada	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Se leyó con filtro verde (540 nm), registrando las lecturas contra el blanco.

El blanco de cada serie es registrado contra un blanco general.

Se anotaron las lecturas y posteriormente se obtuvo la media aritmética y la desviación estandar y se hizo la gráfica de calibración registrando en la ordenadas el promedio de las unidades Klett encontrado y en las abscisas los mg/dl de urea.

Las muestras control fueron procesadas igualmente que las diluciones

tomando 0.2 ml de suero y agregandole 2 gotas de ureasa, etc.

Creatinina: Se usó el método de Folin Wu:

Solución patrón de 0.01 mg/ml.

Solución de ácido picrico al 12 %.

Solución de NaOH al 10 %.

Agua destilada.

Se hicieron 10 series de cada una de las concentraciones para la gráfica de calibración, simultaneamente, de acuerdo al siguiente cuadro.

T U B O S .

	B	I	2	3	4
Sol. tipo	0	0.5	1.0	2.0	4.0
Agua destilada	10	9.5	9.0	8.0	6.0

De estas diluciones se pasa a otro tubo la siguiente cantidad:

Dilución	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
NaOH	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Acido picrico	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Se homogenizó perfectamente y se dejó en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente, posteriormente, se leyó con filtro verde (540 nm) registrando las lecturas contra el blanco en cada serie.

El blanco de cada serie se registro contra un blanco general.

El suero control se proceso de igual manera que la dilución, tomando 3 ml de suero y adicionandole a este el NaOH y el ácido picrico en igual forma que la dilución.

Colesterol: Se usó el método de Bloor.

Solución patrón de 2 mg/ml.

Reactivo de color para colesterol (Se mezclan con cuidado 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, en un matríz de vidrio pyrex que contiene 100 ml de ácido acético glacial).

Agua destilada.

Se hicieron 10 series de cada una de las concentraciones para la gráfica de calibración, simultáneamente, de acuerdo al siguiente cuadro.

	T U B O S.			
	B	I	2	3
Sol. tipo	0.05	0.1	0.15	0.20
Reactivo de color	5.05	5.0	4.95	4.90

Se colocan en baño maria a 37°C durante 6 minutos, registrando las lecturas contra el blanco, se leyó con filtro rojo (640 nm).

El blanco de cada serie se registra contra un blanco general.

Se sacaron las lecturas y posteriormente se determinaron de estas la media y la desviación estandar, y se hizo la gráfica de calibración registrando en las ordenadas las unidades Klett encontradas y en las abscisas los mg/ml de colesterol.

Para el suero control se tomo 0.1 ml de suero y se le adiciono 5.0 ml de reactivo de color para colesterol, se coloco a baño maria durante 6 minutos y se leyó con filtro rojo (640 nm).

CAPITULO IV.

RESULTADOS OBTENIDOS.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
7/IV/76	1.04	1.0	1.02	.04	-----
8/IV/76	1.04	1.0	1.02	.04	0
9/IV/76	1.24	1.24	1.24	0	0.02
12/IV/76	1.24	1.24	1.24	0	0
13/IV/76	0.9	1.04	0.97	0.14	0.27
14/IV/76	1.24	1.24	1.24	0	0.27
19/IV/76	1.24	1.24	1.24	0	0
20/IV/76	1.24	1.24	1.24	0	0
22/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0.12
23/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
26/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
27/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
28/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
29/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
30/IV/76	1.36	1.36	1.36	0	0
3/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0
4/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0
6/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0
7/V/76	1.30	1.36	1.33	0.06	0.03
10/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0.03
11/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0
12/V/76	1.36	1.36	1.36	0 _T	0
13/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0 _T
14/V/76	1.36	1.36	1.36	0	0

CREATININA.

DATOS ESTADÍSTICOS

ABRIL Y MAYO.

FECHA	P_1	P_2 T	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
31/VI-76	1.36	1.36	1.36	0	-----
1/VI/76	1.18	1.26	1.22	0.08	0.14
2/VI-76	1.36	1.26	1.31	0.10	0.09
3/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0.05
4/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
7/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
8/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
9/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
10/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
11/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
14/VI/76	0.98	1.36	1.17	0.38	0.19
15/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0.19
16/VI/76	1.18	1.12	1.15	0.06	0.21
17/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0.21
18/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
21/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
23/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
25/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
28/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
29/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0
30/VI/76	1.36	1.36	1.36	0	0

CREATININA.
 DATOS ESTADISTICOS.
 JUNIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
1/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	-----
2/VII/76	1.30	1.20	1.25	0.1	0.11
5/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0.11
6/VII/76	1.08	1.20	1.14	0.12	0.22
7/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0.22
8/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
9/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
12/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
13/VII-76	1.36	1.36	1.36	0	0
14/VII/76	1.36	1.30	1.33	0.06	0.03
15/VII/76	1.36	1.44	1.40	0.08	0.07
16/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0.04
19/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
20/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
22/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
23/VII/76	1.36	1.30	1.33	0.06	0.03
26/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0.03
27/VII/76	1.20	1.44	1.32	0.24	0.04
28/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0.04
29/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0
30/VII/76	1.36	1.36	1.36	0	0

CREATININA.
DATOS ESTADISTICOS.
JULIO.

UREA.

FECHA	P_L	P_2	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
7/IV/76	30	30.2	30.1	0.1	-----
8/IV/76	32.4	32.4	32.4	0	2.3
9/IV/76	35.6	35.6	35.6	0	3.2
12/IV/76	35.6	35.6	35.6	0	0
13/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	0.4
14/IV/76	30.8	30.8	30.8	0	4.4
19/IV/76	30.8	30.8	30.8	0	0
20/IV/76	35.2	34.4	34.8	0.8	4.0
22/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	0.4
23/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	0
26/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	0
27/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	0
28/IV/76	30.8	30.8	30.8	0	4.4
29/IV/76	30.8	30.8	30.8	0	0
30/IV/76	35.2	35.2	35.2	0	4.4
3/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
4/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
6/V/76	30.8	30.8	30.8	0	4.4
7/V/76	35.2	35.2	35.2	0	4.4
10/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
11/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
12/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
13/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0
14/V/76	35.2	35.2	35.2	0	0

DATOS ESTADISTICOS DE ABRIL Y MAYO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
31/V/76	35.2	35.2	35.2	0	-----
1/VI/76	35.2	34.6	34.9	0.6	0.3
2/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0.3
3/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
4/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
7/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
8/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
9/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
10/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
11/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
14/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
15/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
16/VI/76	34.4	33.4	33.9	1.0	1.3
17/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	1.3
18/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
21/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
23/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
25/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
28/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
29/VI/76	35.2	35.2	35.2	0	0
30/VI/76	23	28.4	25.7	5.4	9.5

UREA
 DATOS ESTADISTICOS.
 JUNIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
1/VII-76	34.2	33.6	33.9	0.6	-----
2/VII/76	35.2	34.6	34.9	0.6	1.0
5/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0.3
6/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
7/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
8/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
9/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
12/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
13/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
14/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
15/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
16/VII/76	35.2	33	34.1	2.2	1.0
19/VII/76	35.2	33.8	34.5	1.4	0.4
20/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0.7
22/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
23/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
26/VII/76	35.2	33	34.1	2.2	1.1
27/VII/76	34.6	35.2	34.5	0.6	0.4
28/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0.7
29/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0
30/VII/76	35.2	35.2	35.2	0	0

UREA
DATOS ESTADISTICOS.
JULIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
7/IV/76	269	269	269	0	-----
8/IV/76	280.5	280.5	280.5	0	11.5
9/IV/76	226	242	234	16	46.5
12/IV/76	308	308	308	0 _y	74
13/IV/76	226	226	226	0	82
14/IV/76	242	252	247	10	21
19/IV/76	308	308	308	0	61
20/IV/76	252	252	252	0	56
22/IV/76	252	266	259	14	7
23/IV/76	252	252	252	0	7
26/IV/76	252	252	252	0	0
27/IV/76	266	252	259	14	7
28/IV/76	280.5	280.5	280.5	0	21.5
29/IV/76	304	280.5	292	23.5	11.5
30/IV/76	286	280.5	283.2	68.5	8.8
3/V/76	280.5	252	266	28.5	17.2
4/V/76	280.5	276	278.2	4.5	3.5
6/V/76	226	226	226	0	52.2
7/V/76	280.5	280.5	280.5	0	54.5
10/V/76	252	252	252	0	28.5
11/V/76	280.5	280.5	280.5	0	28.5
12/V/76	280.5	280.5	280.5	0	0
13/V/76	280.5	280.5	280.5	0	0
14/V/76	280.5	280.5	280.5	0	0

COLESTEROL.
 DATOS ESTADISTICOS.
 ABRIL Y MAYO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
31/V/76	264	264	264	0	-----
1/VI/76	260	264	262	4.0	2.0
2/VI/76	254	242	248	12.0	14.0
3/VI/76	308	308	308	0	60.0
4/VI/76	308	308	308	0	0
7/VI/76	282	282	282	0	26
8/VI/76	282	276	279	6.0	3.0
9/VI/76	286	282	284	4.0	5.0
10/VI/76	254	254	254	0	30.0
11/VI/76	254	254	254	0	0
14/VI/76	242	248	245	6.0	9.0
15/VI/76	242	264	253	22.0	8.0
16/VI/76	242	236	239	6.0	14.0
17/VI/76	282	276	279	6.0	40.0
18/VI/76	282	282	282	0	3.0
21/VI/76	270	282	276	12	6.0
23/VI/76	226	226	226	0	50.0
25/VI/76	320	352	336	32	110.0
28/VI/76	282	258	270	24	66
29/VI/76	254	264	259	10.0	11.0
30/VI/76	282	308	292	20.0	33.0

COLESTEROL.
DATOS ESTADISTICOS.
JUNIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{X}	$P_1 - P_2$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$
1/VII/76	269	269	269	0	-----
2/VII/76	280.5	280.5	280.5	0	11.5
5/VII/76	280.5	280.5	280.5	0	0
6/VII/76	252	252	252	0	28.5
7/VII/76	280.5	276	278.2	4.5	26.2
8/VII/76	272	280.5	276.2	8.5	2.0
9/VII/76	264	264	264	0	12.2
12/VII/76	280.5	280.5	280.5	0	16.5
13/VII/76	254	264	259	10	21.5
14/VII/76	226	226	226	0	33
15/VII/76	276	304	290	28	64
16/VII/76	254	226	240	28	50
19/VII/76	278	308	293	30	53
20/VII/76	364	364	364	0	71
22/VII/76	308	308	308	0	56
23/VII/76	280.5	280.5	280.5	0	27.5
26/VII/76	254	254	254	0	26.5
27/VII/76	340	298	319	42	65
28/VII/76	280.5	308	294.2	27.5	24.8
29/VII/76	292	292	292	0	2.2
30/VII/76	254	254	254	0	38

COLESTEROL.
 DATOS ESTADISTICOS.
 JULIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
3/V/76	108	102	105	6	-----
4/V/76	108	102	105	6	0
5/V/76	108	108	108	0	3
6/V/76	108	110	109	2	1
7/V/76	108	108	108	0	1
10/V/76	108	108	108	0	0
11/V/76	96	96	96	0	12
12/V/76	96	96	96	0	0
13/V/76	108	108	108	0	12
14/V/76	108	108	108	0	0
31/V/76	96	96	96	0	12
1/VI/76	96	96	96	0	0
2/VI/76	106	106	106	0	10
3/VI/76	100	100	100	0	6
4/VI/76	106	106	106	0	6
7/VI/76	96	110	103	14	3
8/VI/76	96	96	96	0	7
9/VI/76	108	106	107	2	11
10/VI/76	96	96	96	0	11
11/VI/76	96	96	96	0	0
14/VI/76	94	96	95	2	1
15/VI/76	88	84	86	4	9
16/VI/76	92	90	91	2	5
17/VI/76	96	96	96	0	5
18/VI/76	110	96	103	14	7
21/VI/76	96	96	96	0	7
23/VI/76	86	84	85	2	11
25/VI/76	118	118	118	0	33
28/VI/76	96	96	96	0	22
29/VI/76	98	96	97	2	1
30/VI/76	120	118	119	2	22

GLUCOSA
 DATOS ESTADISTICOS.
 MAYO Y JUNIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
1/VII/76	96	96	96	0	-----
2/VII/76	108	108	108	0	12
5/VII/76	108	106	107	2	1
6/VII/76	96	96	96	0	11
7/VII/76	118	118	118	0	22
8/VII/76	96	96	96	0	22
9/VII/76	112	110	111	2	15
12/VII/76	96	96	96	0	15
13/VII/76	92	86	89	6	7
14/VII/76	100	108	104	8	15
15/VII/76	86	96	91	10	13
16/VII/76	100	86	93	14	2
19/VII/76	92	86	89	6	4
20/VII/76	90	86	88	4	1
22/VII/76	86	96	91	10	3
23/VII/76	108	108	108	0	17
26/VII/76	92	114	103	22	5
27/VII/76	112	110	111	2	8
28/VII/76	96	96	96	0	15
29/VII/76	96	96	96	0	0
30/VII/76	108	108	108	0	12

GLUCOSA.
 DATOS ESTADISTICOS.
 JULIO.

FECHA	P_1	P_2	\bar{x}	$P_1 - P_2$	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
3/VIII/76	86	86	86	0	-----
4/VIII/76	93	91	92	2	6
5/VIII/76	96	96	96	0	4
9/VIII/76	130	126	128	4	32
10/VIII/76	108	108	108	0	20
11/VIII/76	100	92	96	8	12
12/VIII/76	102	100	101	2	5
13/VIII/76	98	88	93	10	8
16/VIII/76	108	108	108	0	15
17/VIII/76	102	102	102	0	6
18/VIII/76	96	96	96	0	6
19/VIII/76	96	96	96	0	0
20/VIII/76	96	96	96	0	0
23/VIII/76	108	96	102	12	6
24/VIII/76	100	96	98	4	4
25/VIII/76	96	96	96	0	2
26/VIII/76	90	98	94	8	2 y
30/VIII/76	100	100	100	0	6

GLUCOSA
 DATOS ESTADISTICOS.
 AGOSTO.

CARTA DE CONTROL: CREATININA

JUNIO/76

LIMITES DE CONFIANZA:

LEVEY Y JENNIGS _____

C.D.C. - - - - -

$\bar{X} = 1.29$

$\bar{X} \pm 1S = 1.41 - 1.16$

$\bar{X} \pm 2S = 1.53 - 1.05$

$\bar{X} \pm 3S = 1.65 - 0.93$

VALORES mg/dl :

⊙

⊙v⊙

○v○

○v○

$\bar{X} = 1.29$

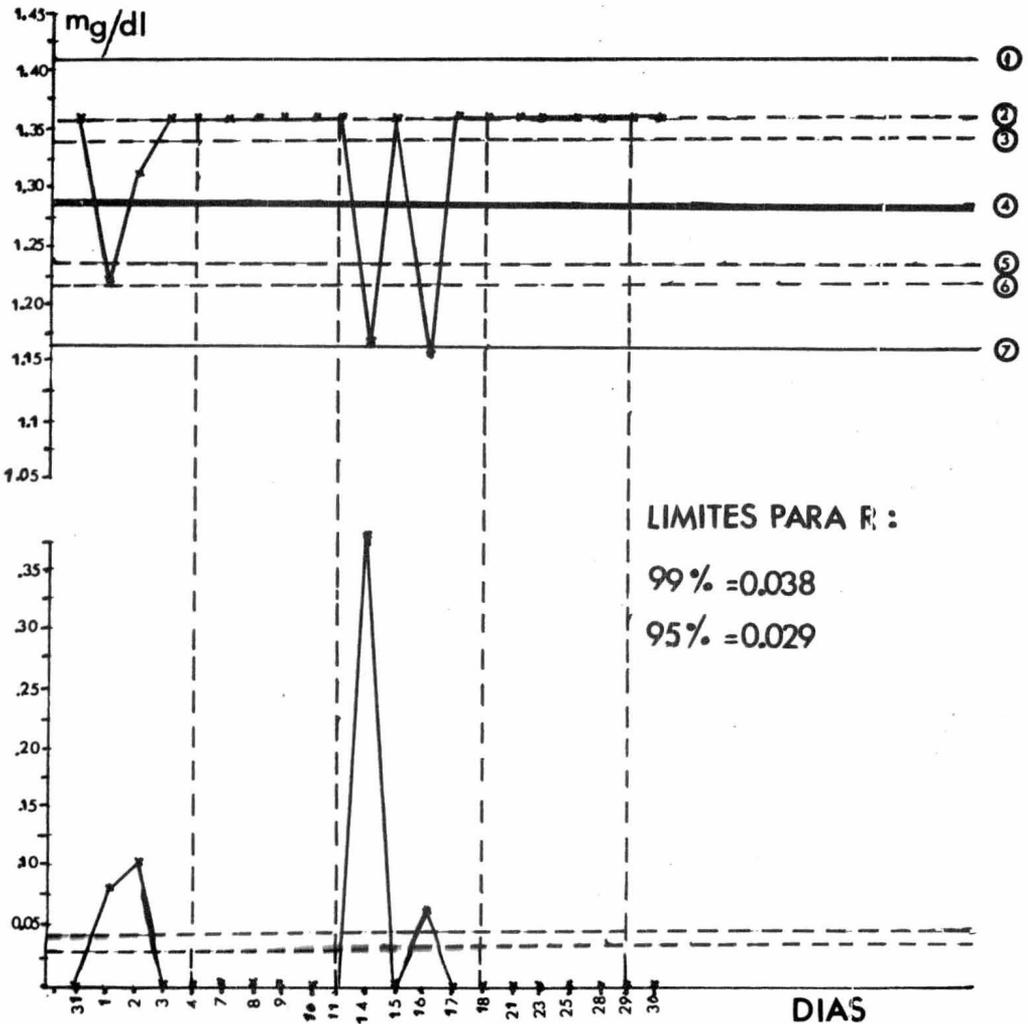
99% = 1.36 - 1.22

95% = 1.34 - 1.24

⊙

⊙v⊙

⊙v⊙



CARTA DE CONTROL : CREATININA
LIMITES DE CONFIANZA :
LEVEY Y JENNIGS

JULIO/76

C.D.C.

$\bar{X} = 1.33$

$\bar{X} \pm 1S = 1.39 - 1.26$

$\bar{X} \pm 2S = 1.46 - 1.20$

$\bar{X} \pm 3S = 1.52 - 1.14$

VALORES mg/dl :

①

$\bar{X} = 1.33$

②

③ ⑦

99 % = 1.44 - 1.21

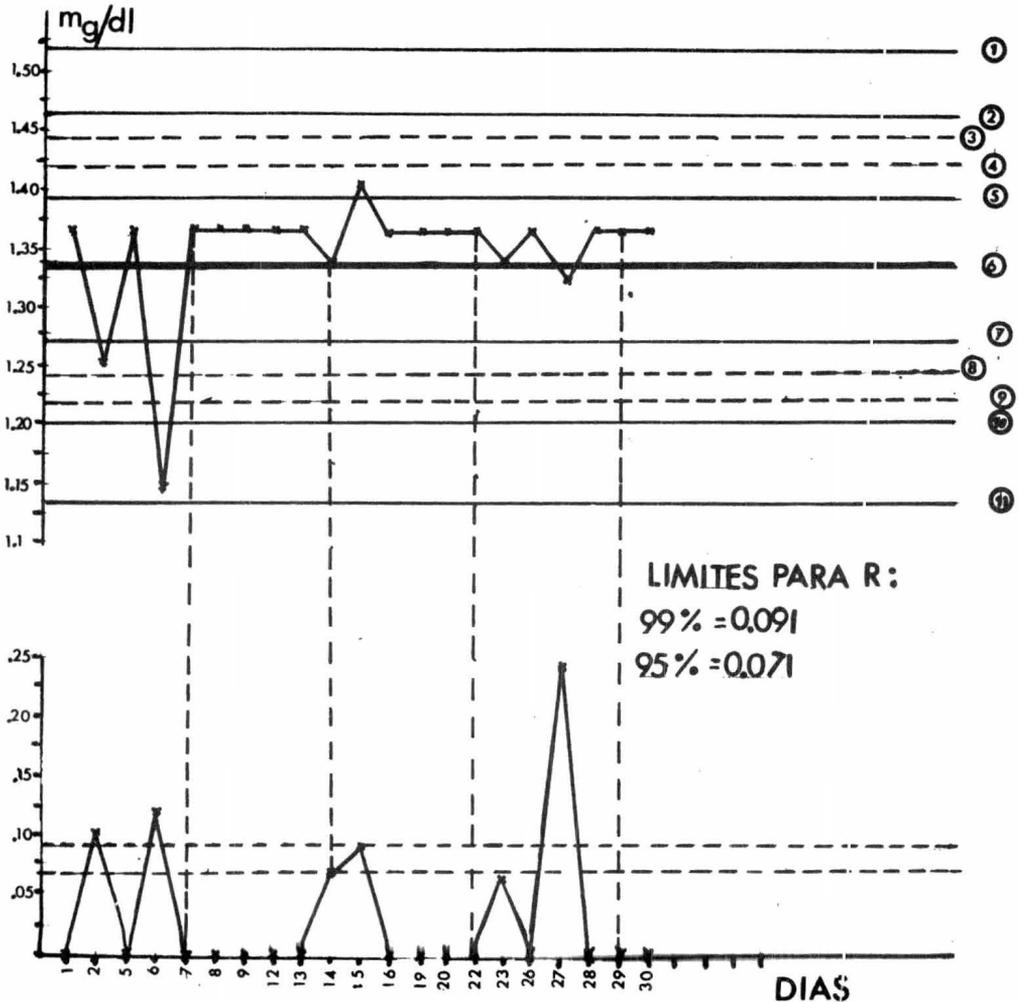
③ ⑦

② ⑩

95 % = 1.42 - 1.24

④ ⑧

① ⑪



CARTA DE CONTROL : UREA
 LIMITES DE CONFIANZA:
 LEVEY Y JENNIGS

JUNIO/76

C.D.C. - - - - -

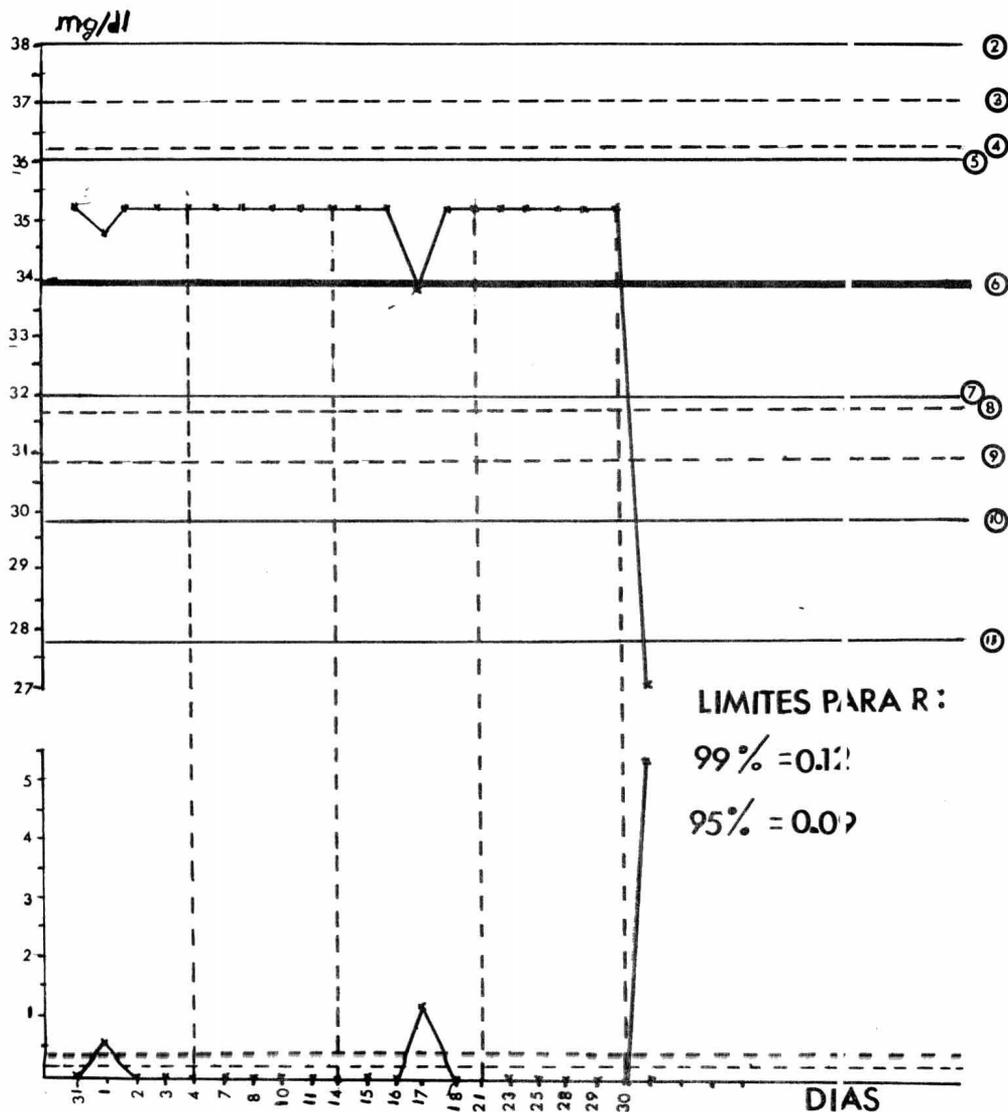
$\bar{X} = 34$
 $\bar{X} \pm 1S = 36 - 31.9$
 $\bar{X} \pm 2S = 38 - 29.9$
 $\bar{X} \pm 3S = 40.1 - 27.88$

VALORES mg/dl :

①
 ③ y ⑦
 ② y ⑩
 ④ y ⑧

$\bar{X} = 34$
 99% = 37.05 - 30.89
 95% = 36.3 - 31.6

⑥
 ③ y ⑨
 ④ y ⑧

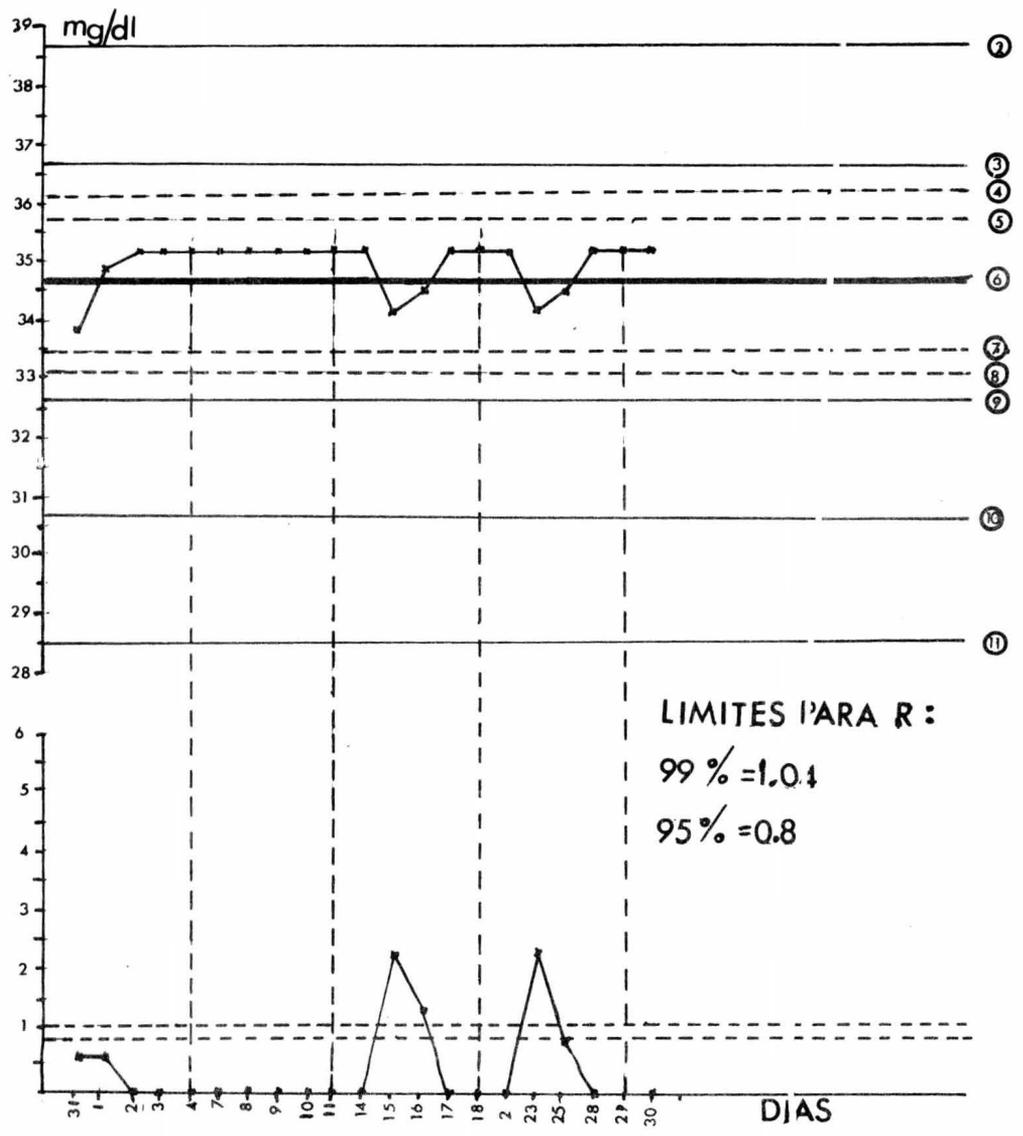


CONTROL DE CALIDAD: UREA
 LIMITES DE CONFIANZA:
 LEVEY Y JENNIGS

JULIO/76

$\bar{X} = 34.63$
 $\bar{X} \pm 1S = 36.6 - 32.6$
 $\bar{X} \pm 2S = 38.7 - 30.6$
 $\bar{X} \pm 3S = 40.7 - 28.5$

C.D.C. - - - - -
 VALORES mg/dl:
 $\bar{X} = 34.6$
 99% = 36.1 - 33.2
 95% = 35.7 - 33.5



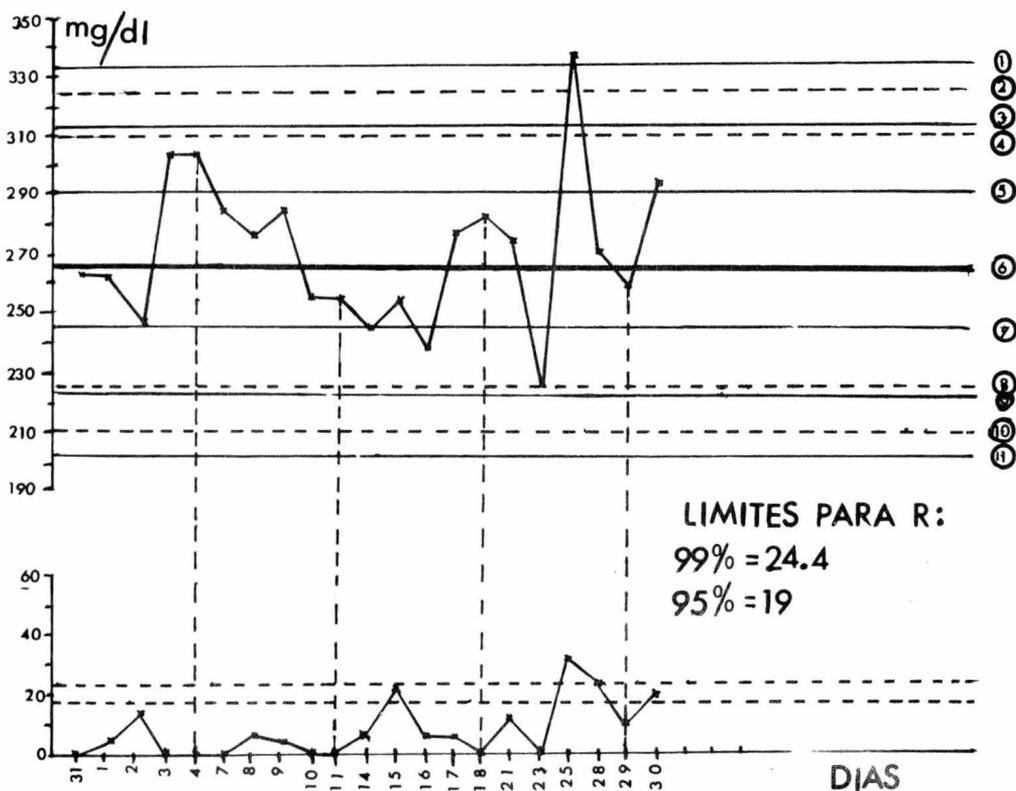
CARTA DE CONTROL : COLESTEROL
 LIMITES DE CONFIANZA :

JUNIO/76

LEVEY Y JENNIGS ————— C.D.C. - - - - -

VALORES mg/dl :

$\bar{X} = 267.7$	⊙	$\bar{X} = 267.7$	⊙
$\bar{X} \pm 1S = 290.1 - 245.3$	⊙ y ⊙	$99\% = 325.1 - 210.3$	⊙ y ⊙
$\bar{X} \pm 2S = 312.5 - 222.9$	⊙ y ⊙	$95\% = 310.6 - 224.8$	⊙ y ⊙
$\bar{X} \pm 3S = 334.8 - 200.6$	⊙ y ⊙		



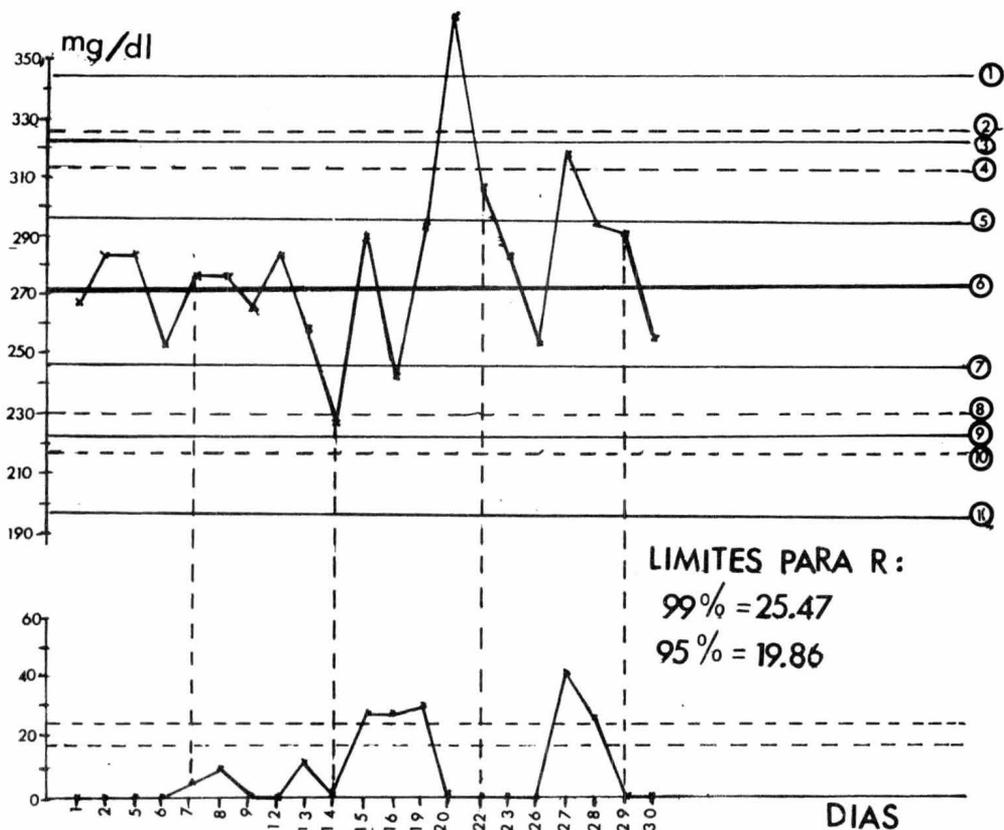
CARTA DE CONTROL : COLESTEROL
 LIMITES DE CONFIANZA :

JULIO/76

LEVEY Y JENNIGS ————— C. D. C - - - - -

VALORES mg/dl :

$\bar{X} = 271.2$	ⓐ	$\bar{X} = 271.2$	ⓐ
$\bar{X} \pm 1 DS = 296.6 - 246.2$	ⓑ y ⓓ	99% = 321.8 - 217.4	ⓐ y ⓐ
$\bar{X} \pm 2 DS = 321.8 - 221.1$	ⓐ y ⓐ	95% = 312.6 - 230	ⓐ y ⓐ
$\bar{X} \pm 3 DS = 347 - 195.9$	ⓐ y ⓐ		



CARTA DE CONTROL : GLUCOSA

JULIO/76

LIMITES DE CONFIANZA :

LEVEY Y JENNIGS —————

C.D.C. - - - - -

VALORES mg/dl :

$\bar{X} = 101.1 \text{ mg/dl}$

$\bar{X} = 101.1 \text{ mg/dl}$

$\bar{X} \pm 1S = 109.2 - 93.1$

99% = 116.7 - 85.5

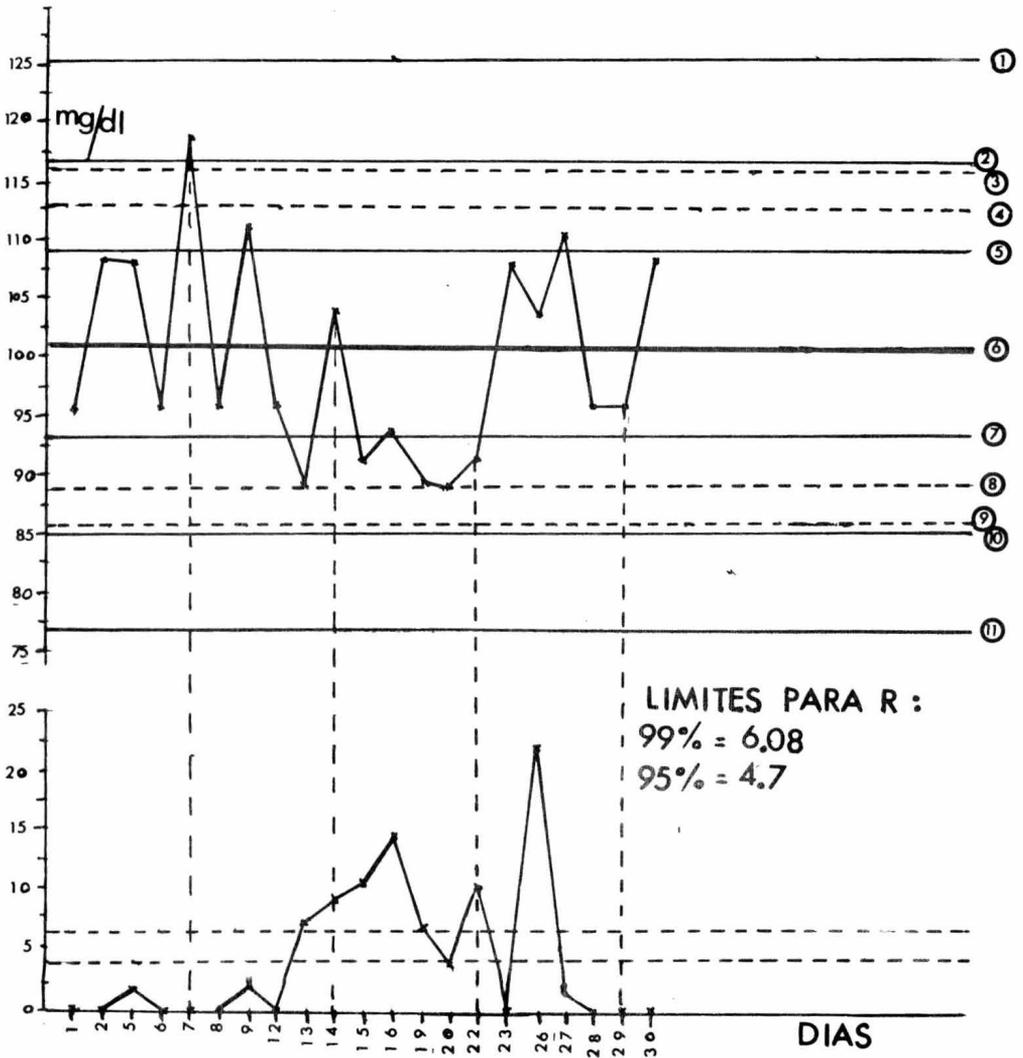
$\bar{X} \pm 2S = 117.1 - 85.08$

95% = 113.1 - 89.1

$\bar{X} \pm 3S = 125.1 - 77$

- ①
- ② y ⑦
- ③ y ⑩
- ④ ⑪

- ⑥
- ⑧ y ⑨
- ④ y ⑧



CARTA DE CONTROL: GLUCOSA

AGOSTO/76

LIMITES DE CONFIANZA :

LEVEY Y JENNIGS _____

C.D.C. -----

$\bar{X} = 99.8$

$\bar{X} \pm 1S = 108.3 - 91.3$

$\bar{X} \pm 2S = 116.8 - 82.8$

$\bar{X} \pm 3S = 125.4 - 74.2$

VALORES mg/dl :

$\bar{X} = 99.8$

99% = 122.4 - 77.2

95% = 117.2 - 82.4

⑥

⑤ y ⑦

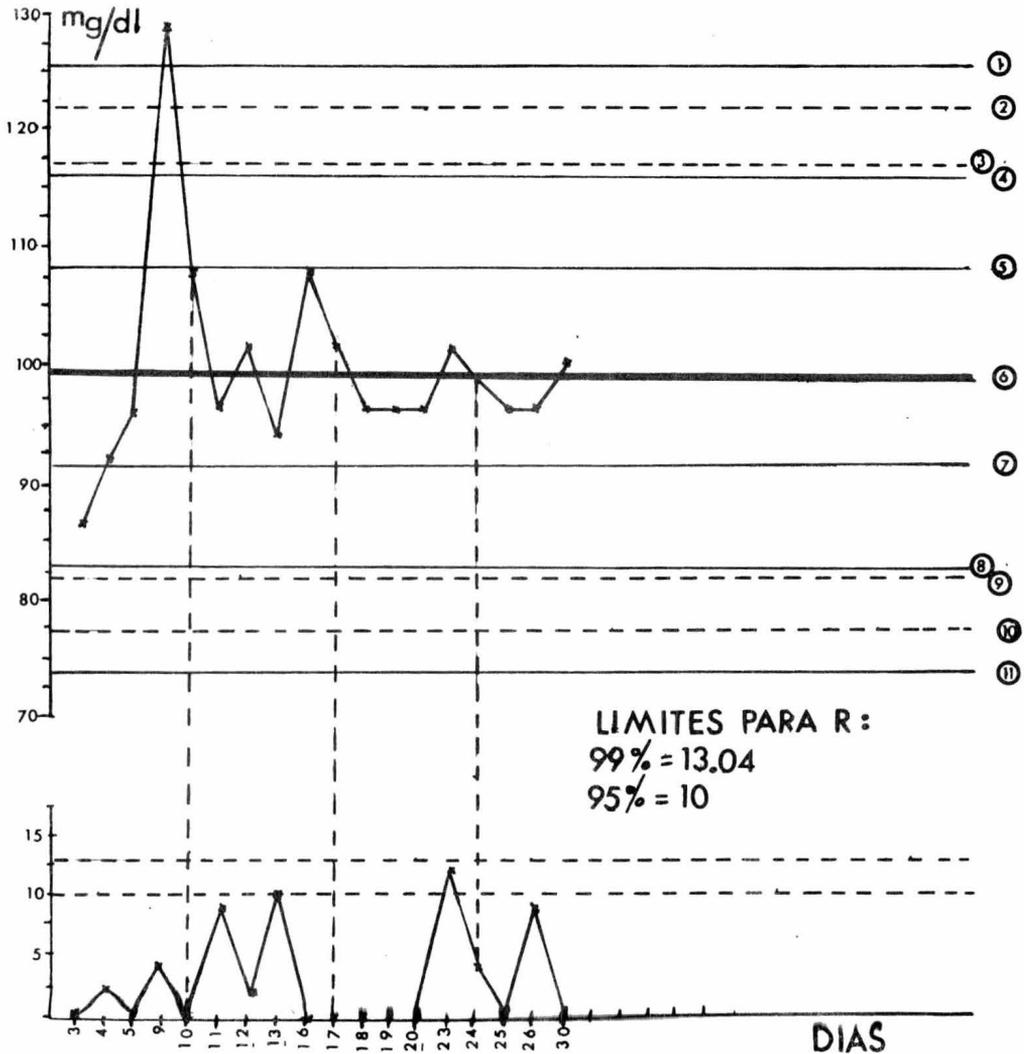
④ y ⑧

① y ⑩

⑥

② y ⑨

③ y ⑪



CAPÍTULO V.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

Al observar las gráficas obtenidas en este trabajo, podemos hacer una evaluación de los resultados, analizando cada una de ellas siendo objetivo saber cuales fueron nuestros errores y la manera en que estos se podran controlar hasta que el control de calidad en el laboratorio tenga un máximo porcentaje de aceptabilidad.

En general hay cuatro tipos de observaciones que pueden realizarse acerca del proceso analítico en las cartas de control. Estas son:

- 1.- VARIACIONES EN LA MEDIA (Indican un cambio rapido en la exactitud).
- 2.- TENDENCIA EN LA MEDIA (Indica un cambio lento en la exactitud).
- 3.- PRECISION DEFICIENTE (Desviaciones).
- 4.- QUE LAS TRES CAUSAS ANTERIORES SE PRESENTEN JUNTAS.

CREATININA.

Sistema de Levey y Jennings.- En la carta del mes de junio, todos los puntos obtenidos excepto el punto del día 16 caen dentro de la amplitud correspondiente a más-menos una desviación estandar, por lo que obtuvimos un 95.24 % de confianza para estos límites durante este mes de trabajo.

En la carta del mes de julio, cuyo promedio es diferente al del mes anterior, por haberse incluido los resultados del mes de junio en su obtención

así como los cálculos de la DS. Se observó que excepto los puntos de los días 2, 6 y 15, los demás caen dentro de los límites de más-menos una desviación estandar. Los puntos de los días 2 y 15 caen dentro de los límites de más-menos dos desviaciones estandar y el resultado del día 6, llega al límite de menos tres desviaciones estandar. Por lo que se obtuvo un 85.71 % de confianza en los límites de más-menos una desviación estandar, 95.24 % en más-menos dos desviaciones estandar y 100 % en más-menos tres desviaciones estandar, lo que significa que en las gráficas de ambos meses nuestros valores de creatinina cayeron estadísticamente dentro del límite del 95 % aceptable.

Center for Diseases Control.- La carta está dividida en dos gráficas; - la superior nos da límites de confianza en cuanto a la reproductibilidad del método y en virtud de haberse obtenido a partir del promedio de promedios que sumando y restando respectivamente por los valores que da el Center, nos dan los límites del 95 y 99 %. La inferior, que nos da los límites de aceptación para R o sea nuestra precisión diaria.

La carta del mes de junio nos demuestra que de los 21 días de trabajo solamente en el día 2 obtuvimos un valor promedio dentro de los límites del 95 %, de los 20 valores restantes, 2 (días 14 y 16) salen fuera de control y de aceptación para el 99 % y el resto que son 18 valores, están exactamente en el límite inferior y superior pero dentro de los límites para el 99 %, esto nos indica que de acuerdo con este sistema las corridas de metodología y los resultados obtenidos no estuvieron dentro de un control aceptable sino todo lo contrario, dejó bastante que desear puesto que estábamos en la parte inicial del programa.

La gráfica del sistema C.D.C. que nos da los límites de aceptación para R nos permite inferir que 17 días de trabajo no dieron diferencia entre las muestras y sus duplicados y los otros 4 días están fuera de aceptación sobre todo uno de ellos, el día 14, que nos dio una diferencia de 0.38 mg/dl que nos representa un 1000 % arriba de los límites del 99 %. Sin embargo, no fue deseable eliminar esos datos pues nos permitieron respetar la aplicación del sistema estudiado, aunque no por ello, esos días hicimos una revisión de nuestra metodología, reactivos, instrumentación (su ajuste y calibración) y las condiciones generales en que estábamos trabajando.

Para el mes de julio encontramos que el valor de la media, dado que se incluyeron los resultados del mes de junio en su obtención, como es lógico

se elevó y los valores de los límites de confianza a 95 y 99 % aumentaron su intervalo, lo mismo ocurrió con la gráfica de límites de aceptación para R.

En la gráfica de los límites de confianza encontramos que solo un valor (día 6) estuvo fuera de control y todos los demás valores estuvieron dentro de los límites del 95 %.

En lo que se refiere a la carta de límites de aceptación para R, encontramos 17 valores dentro del 95 %, uno más para el límite del 95 - 99% y tres fuera del 99 %, sobre todo el día 27 que a pesar de haberse obtenido para ese día un promedio muy cercano al promedio de promedios, nuestro valor para R fué de 0.24 mg/dl y por lo tanto se tuvo que hacer una revisión de la metodología, reactivos, aparatos etc, para encontrar las posibles causas de error.

Por este sistema pudimos observar una mejoría en nuestro control en el mes de julio.

En ambos sistemas pudimos observar una tendencia hacia arriba de la media del valor de creatinina.

CAUSAS DE ERROR POSIBLES:

- 1.- Equipo con el que se trabajó.
- 2.- Tiempo de lectura de las muestras.
- 3.- Error humano.

UREA.

Sistema de Levey y Jennings.- En la carta del mes de junio obtuvimos todos los puntos dentro de más-menos una desviación estandar salvo el día 30 el cual estuvo fuera de control, por lo que obtuvimos para más-menos una desviación estandar un 95 % de confianza.

Para el mes de julio, cuyo promedio es diferente al mes anterior, por haberse incluido los resultados del mes de junio en su obtención así como los cálculos de la DS. Se observó que todos los puntos obtenidos estuvieron dentro de más-menos una desviación estandar, por lo que obtuvimos un 100% de confianza para estos límites.

Por este sistema observamos que nuestras cartas para el mes de junio y el mes de julio los valores de urea estuvieron bajo control.

Center for Diseases Control.- Tanto para el mes de junio como para el mes de julio, nuestros valores estuvieron dentro de los límites del 95 %, ya que solo un punto (día 30) del mes de junio estuvo fuera de control.

Igualmente que en el Sistema de Levey y Jennings nuestros valores de urea estuvieron controlados.

En ambos casos observamos una tendencia hacia arriba de la media.

En las gráficas de límites de aceptación para R, en el mes de junio se obtuvieron 18 días de trabajo sin diferencia entre las muestras y sus duplicados, tres días fuera de control, sobre todo uno de ellos, el día 30, que dio una diferencia de 5.4 mg/dl lo que nos representa un 1000 % arriba de los límites del 99 %. Sin embargo, no fué deseable eliminar esos datos que nos permitieron respetar la aplicación del sistema estudiado, aunque se hizo una revisión para encontrar las posibles causas de error en esos días.

Para el mes de julio, 15 días de trabajo no dieron diferencia entre las muestras y sus duplicados, tres de ellos (días 31, 1 y 25) dieron una diferencia de 0.6 mg/dl cayendo dentro del 95 % de aceptación y tres de ellos fuera de los límites del 99 % (días 15,16 y 23).

En ambos casos nuestra precisión fué aceptable.

CAUSAS DE ERROR POSIBLES:

- 1.- Equipo con el que se trabajó.
- 2.- Error humano.

COLESTEROL.

Sistema de Levey y Jennings.- En la carta de control del mes de junio 15 puntos se obtuvieron dentro de más-menos una desviación estandar dandonos un 71.43 % de confianza para estos límites, los días 3,4,16,23 y 30 cayeron dentro de más-menos dos desviaciones estandar y solo un día 25 sale fuera de control, por lo que para estos límites obtuvimos el 95 % de confianza.

En la gráfica del mes de julio observamos que el punto del día 20 estuvo fuera de control, los puntos de los días 14,16 y 27 cayeron dentro de más-menos dos desviaciones estandar, obteniendose para estos límites un 95 % de confianza, y los 16 puntos restantes estuvieron dentro de más-menos una desviación estandar, por lo que para estos límites obtuvimos un 80 % de confian

za.

Se observo que el colesterol por este sistema estuvo bajo control.

Center for Diseases Control.- En el mes de junio solo un punto (día 25) estuvo fuera de control y los demás dentro de los límites del 95 %.

En el mes de julio, solo un punto estuvo fuera de control (día 20) - 2 puntos (días 14 y 27) dentro de los límites de confianza del 99 % y los 18 restantes dentro de los límites del 95 %.

Aunque nuestro control para los valores de colesterol por este sistema fué mejor en el mes de junio que en el de julio, sin embargo, an ambos casos fué aceptable.

Los límites de aceptación para R, en el mes de junio, 8 puntos no tuvieron diferencias entre las muestras y sus duplicados; 2 (días 1 y 9) se obtuvo una diferencia de 4 mg/dl; 4 (días 8,14,16 y 17) se obtuvo una diferencia de 6 mg/dl; 2 (días 2 y 21) una diferencia de 12 mg/dl; 1(día 29) una diferencia de 10 mg/dl, encontrandose todos los anteriores dentro del 95 % de aceptación; los días 15,28 y 30 se encontraron dentro del 95 y 99 % de límites de aceptación para R y solo un día (25) con diferencia de 32 mg/dl se encontro fuera de control, por lo que para este día se tuvo que hacer la revisión de metodología, etc, para encontrar las causas que habian influido para obtener una diferencia tan grande.

En el mes de julio, 13 puntos no tuvieron diferencias entre las muestras y sus duplicados; uno (día 7) con diferencia de 4.5 mg/dl; 2(días 8 y 13) - con diferencia de 8.5 mg/dl y 10 mg/dl respectivamente, todos los anteriores estuvieron bajo los límites del 95 % de aceptación y 5 puntos (días 15, 16,19,27 y 28) fuera del 99 % de límites de aceptación, por lo que en estos días se tuvo que hacer una revisión para encontrar las posibles causas de error, revisando metodología, reactivos, etc. Sin embargo, no fué deseable eliminarlos ya que nos permitio respetar la aplicación del sistema estudiado.

CAUSAS DE ERROR POSIBLES:

- 1.- Equipo con el que se trabajo.
- 2.- Error humano.

GLUCOSA.

Sistema de Levey y Jennings.- En el mes de julio se observaron 13 puntos dentro de más-menos una desviación estandar obteniendose para estos límites un 61.9 % de confianza; 7 puntos dentro de los límites de más-menos 2 desviaciones estandar, obteniendose un 95 % de confianza para tales límites; y un punto dentro de más tres desviaciones estandar por lo que para estos límites un 100 % de confianza fué obtenido.

En el mes de agosto, se observaron 16 puntos dentro de más-menos una desviación estandar dandonos un 88.8 % de confianza en tales límites; 1 punto dentro de más-menos dos desviaciones estandar obteniendose un 94.4 % de confianza; solamente un punto de este mes de trabajo estuvo fuera de control.

Nuestro control por este sistema se logro incrementar en el segundo mes de trabajo, dandonos un % de confianza aceptable, ya que en el primer mes de trabajo nuestro % de confianza para más-menos una desviación estandar fué menor que el que se debe de obtener para estos límites.

Center for Diseases Control.- Todos los puntos en el mes de julio excepto uno de ellos (día 7), se obtuvieron dentro del 95 % de límites de confianza.

En el mes de agosto, solo un punto estuvo fuera de control (día 9) y los demás dentro del 95 % de límites de confianza.

Por este sistema nuestro control en ambos meses de trabajo fué aceptable.

En la carta de límites de aceptación para R, observamos que en el mes de julio 10 días no dieron diferencias entre las muestras y sus duplicados; 3 (días 5,9 y 27) con diferencia de 2 mg/dl; 1 (día 20) con diferencia de 4 mg/dl, cayendo todos los anteriores dentro del 95 % de aceptación; 2 (días 13 y 19) en los límites superiores del 99 % y 5 (días 14,15,16,22 y 26) estuvieron fuera de control, por lo que en estos días se tuvo que hacer revisión de instrumentos, reactivos etc para saber las causas de tal variación.

En el mes de agosto, 10 días no dieron diferencias entre las muestras y sus duplicados; 7 (días 4,9,11,12,13,24 y 26) se obtuvieron dentro de los límites del 95 % de aceptación y un día 23 dentro de los límites del 95-99%

de aceptación.

Nuestra precisión en relación con el mes anterior mejoro bastante ya que ninguno de nuestros puntos sale fuera de control.

CAUSAS DE ERROR POSIBLES:

1.- Equipo con el que se trabajó.

2.- Error humano.

CAPITULO VI.

RESUMEN.

En este trabajo se plantea la necesidad de aplicar un sistema de control de calidad en el laboratorio clínico, dado el incremento en el volumen de trabajo que se observa diariamente; lo cual es resultado de diversos factores tales como: El avance tecnológico y el aumento de población .

Se hace un pequeño resumen de la historia del control de calidad en el laboratorio clínico, así como, de algunas investigaciones que se han hecho sobre este tema.

Se analizan los dos aspectos fundamentales en el control de calidad - que son la EXACTITUD Y LA PRECISION.

Uno de los elementos necesarios en el control son los patrones y sueros de referencia; se dan las clasificaciones sobre estos, de dos diferentes autores, así como una apreciación personal.

Se analizan cinco sistemas que son:

Uso de Cartas de Control en el Laboratorio Clínico, formuladas por Levey y Jennings en 1950 (5).

Promedio de Normales, desarrollado por Robert G. Hoffman y M.E. Waid en 1965 (19).

Número más o número positivo, también desarrollado por Robert Hoffman y M.E. Waid en 1963 (21).

Control de Calidad usando el Promedio Diario, el cual fué publicado por Dixon y Northan en 1970 (23).

El sistema desarrollado por el Center For Diseases Control.

De estos cinco sistemas se escogen dos de ellos a desarrollar en el laboratorio, que son el de Levey y Jennings y el del Center for Diseases Control, así mismo se dan las razones por las que se escogían estos sistemas.

Se trabajó con una mezcla de sueros filtrada con bujía Seitz, y envasada en frascos esteriles para su mejor conservación.

Se hicieron gráficas de calibración para creatinina, urea, colesterol, glucosa, con los métodos descritos en el capítulo correspondiente.

CAPITULO VII.

CONCLUSIONES.

- 1a.- Es necesario la aplicación de un control de calidad en cualquier laboratorio de análisis clínicos, ya que no solamente se obtiene un beneficio para el paciente sino que aligera la gran responsabilidad que pesa sobre el personal de laboratorio, esto aun cuando debería considerarse una conclusión general a la que han llegado todos los investigadores debe considerarse como una conclusion de este trabajo ya que fué algo de lo que nos pudimos dar cuenta al tratar de iniciar los sistemas estudiados y percatarnos de lo que veníamos haciendo en forma rutinaria, a pesar de conocer los métodos y manejarlos con soltura, vimos las diferencias de los valores que se obtenían de una muestra al procesarla repetidas veces.
- 2a.- Debe contarse con un equipo de major calidad en el laboratorio ya que el existente con los años de servicio que tiene no esta ya en sus óptimas condiciones.
- 3a.- A nuestro juicio, es más conveniente cuando se empieza a aplicar un sistema de control en cualquier laboratorio pequeño, utilizar el sistema de Levey y Jennings, que es el sistema clásico, y que nos da una noción más exacta de nuestros errores y posteriormente, una vez controlado este sistema incluir algún otro tipo de sistema que más se adapte a las posibilidades del laboratorio.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Patiño G.L.: Control de Calidad en el Laboratorio Clínico.
Warner-Lambert International - 2455 E. Sunrise Blvd.
Fort Lauderdale, Florida, U.S.A. 33304.
- 2.- Servicio Informativo Merck.
Número 17. México D.F.
- 3.- Tietz W.N.: Química Clínica Moderna.
Editorial Interamericana, primera edición, pag: 44-70, 1972.
- 4.- Hailine A.: Control de Calidad en Química Clínica.
C.D.C. Atlanta, Georgia 1975.
- 5.- Levey S and Jennings E.R.: The use of control chart in the clinical laboratory.
American Journal Clinical Pathology, vol: 20, pag: 1059 - 1066, 1950.
- 6.- Tonks D.S.: A study of accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 canadian laboratories.
- 7.- Copeland B.E.: Standards: Accuracy and precision requirements for diagnosis and therapy.
Clinical Chemistry, Vol: 12, pag: 522, 1966.
- 8.- Young: Experience with and thoughts in Quality Control.
Canada Journal Med. Techn, vol: 25, pag: 2-9, 1963.
- 9.- Barnett R.N.: Importance of Quality Control in the Medical Laboratory.
Annals New Academy Sciences, Vol: 21, pag: 477-483.
- 10.- Padmore G.R.A. and Gatt J.A.: Bettwen-Bottle variation as source of error in Quality Control Sera.
Clinical Chemistry, Vol: 16, pag: 15 - 17, 1970.
- 11.- Moss D.W.: Dilemmas in Quality Control of enzyme determinations.
Clinical Chemistry, Vol: 16, pag: 500 - 502, 1970.
- 12.- Benenson A., Thompson H., Klugerman M.: Applications of Quality Control in Clinical Chemistry.
American Journal Clinical pathology, Vol: 25, pag: 575 - 584, 1955.

- 13.- Servicio Informativo Merck.
Número 18, México, D.F.
- 14.- Copeland B.E.: Standar Desviation or typical Desviation.
American Journal Clinical Pathology, Vol: 27, pag: 551 - 558, 1957.
- 15.- Gindler E.M.: Calculation of normal ranges by methods used for resolution of overlapping gaussian distributions.
- 16.- Bowker A.H.: Select techniques of Statistical Analysis.
C. Eisenhart, M.W. Hastay, y W.A. Wallis, dirs. New York, Mac Graw-Hill Book Co., Inc. pag:97, 1947.
- 17.- Badin N.: What is a standard.
Clinical Chemistry, Vol: 13, pag: 55-76, 1967.
- 18.- Martinek R.G.: Review of methods for determining Calcium in Biological materials.
Journal American Med. Technol., Vol: 33, pag: 416 - 419, 1971.
- 19.- Hoffman R.G. and Waid M.E.: Average of Normal Method of Quality Control
American Journal Clinical Pathology, Vol: 43, pag: 134 - 141, 1963.
- 20.- Kilgariff and Owen.: An Valuacion of Method Average Normals of Quality Control.
Clinical Chim. Acta, Vol: 19, pag: 175 - 179, 1968.
- 21.- Hoffman R.G. and Waid M.E.: The number Plus of Quality Control of Laboratory Accuracy.
American Journal of Clinical Pathology, Vol: 40, pag: 263 - 269, 1963.
- 22.- Hubert J. Van Peenen and Donald A.B. Lindberg: The limitations of Laboratory Quality Control with reference to the " Number Plus" Method.
American Journal of Clinical Pathology, Vol: 44, pag: 322 - 330, 1965.
- 23.- Dixon K. and Northan B.E.: Quality Control using the daily mean.
Clinical Chim, Acta, Vol: 15, pag: 453 - 461, 1970.
- 24.- Lynch M.J.: Métodos de Laboratorio.
Editorial Interamericana, Segunda edición.