



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"ESTUDIO DE LA CORRELACION ENTRE EL TIPO DE
METODOS UTILIZADOS Y LA CALIDAD ANALITICA DE
LAS SIGUIENTES ENZIMAS: TGO, TGP, FOSFATASA
ALCALINA Y LDH"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
BLANCA ALICIA OLIVA ARANA



MEXICO, D. F.,



2002,

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**



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.

JURADO:

Presidente: Prof. LAURA PENICHE VILLALPANDO
Vocal: Prof. GRACIELA NAVA DIAZ
Secretario: Prof. SERGIO IGNACIO ALVA ESTRADA
1er. Suplente: Prof. CLAUDIA HUESCA GOMEZ
2do. Suplente: Prof. MARTHA ALICIA MENJIVAR IRAHETA

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Bioquímica Clínica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

ASESOR DEL TEMA



DR. SERGIO L. ALVA ESTRADA

SUSTENTANTE



BLANCA ALICIA OLIVA ARANA

A MI MAMÁ

**PORQUE DESDE QUE NACÍ HASTA EL DÍA
DE HOY
ME HAS GUIADO POR EL CAMINO DEL
AMOR Y LA ESPERANZA**

**COMO UN TESTIMONIO DE INFINITO AMOR
Y ETERNO AGRADECIMIENTO
POR EL APOYO MORAL
QUE SIEMPRE ME HAS BRINDADO
Y CON EL CUAL HE LOGRADO
TERMINAR MI CARRERA PROFESIONAL,
SIENDO PARA MÍ
LA MEJOR DE LAS HERENCIAS.**

¡GRACIAS POR HABERME DADO LA VIDA!

BLANCA.

Mi agradecimiento:

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por su ardua labor de preparar profesionistas al servicio de la patria.

A la FACULTAD DE QUÍMICA que me brindo la oportunidad de realizar una carrera profesional.

Al DR. SERGIO ALVA ESTRADA por su dirección y asesoría académica así como su confianza para concluir este trabajo.

A DIOS:

Por su infinita bondad.

A mi esposo Gustavo:

**Por ser todo lo que yo esperaba:
hombre, amigo y compañero dispuesto a brindarme
apoyo en momentos que han resultado tan difíciles
para mí.**

**Por no hacerme sentir sola en todo
aquello que decido y ayudándome a levantar
el ánimo cuando creía que no llegaría este día.**

**Gracias por demostrarme que cuando uno
se propone algo puede conseguirlo aún a costa
de los malos presagios.**

**Por que al ir juntos de la mano
hemos logrado poco a poco nuestras metas.**

Te ama Blanca

A mis hermanos:

**Julio, Rosalía, Atenea y José ; incitándolos a dar lo mejor de
ustedes y a que nunca se conformen con sus conocimientos.
Busquen siempre más.**

A mi hermana Cynthia:

**Por que de muchas maneras me impulsaste ha lograr esta
meta .**

**A usted maestro Jesús:
Mí agradecimiento, respeto, admiración y amor.**

**A mis abuelos América y Miguel:
Por darme ánimos y apoyarme en TODO
(los quiero mucho abuelos)**

**A mis sobrinos: Brandón, Daniel y Santiago:
por su ternura, por que al ver sus caritas hacen que yo tenga
una esperanza.**

**A mi cuñado Manuel:
Por tu fe en mí.**

**A mis queridas amigas:
Porque después de todo seguiremos siendo amigas. (por largo,
largo tiempo).**

**A mis suegros, tíos, primos, cuñadas, amigos, profesores y
compañeros:
Por el cariño que me han brindado a lo largo de mi vida,
siendo una parte importante en mí.**

**A la maestra Lilia Fuentes:
Por su gran apoyo y cariño que siempre me ha brindado.**

A TI A QUIEN SIGO ESPERANDO PACIENTEMENTE

ÍNDICE

	pág.
1.0 INTRODUCCIÓN	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	3
1.2 OBJETIVOS	4
2.0 ANTECEDENTES	5
2.1 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ENZIMOLOGÍA CLÍNICA.	6
2.2 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS ENZIMAS.	8
2.3 EVOLUCIÓN DE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LAS ENZIMAS.	11
2.4 CONTROL DE CALIDAD.	19
2.5 CONTROL DE LA CALIDAD EN EL LABORATORIO CLÍNICO.	23
2.6 FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD DE LAS MEDICIONES ENZIMÁTICAS.	27
2.7. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ENTRE LABORATORIOS.	29
3.0 DISEÑO EXPERIMENTAL	32
3.1 MATERIAL Y MÉTODOS.	32
4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.	49
6.0 CONCLUSIONES	54
7.0 BIBLIOGRAFÍA	55
8.0 APÉNDICE	60
8.1 ABREVIATURAS	60

1.0 INTRODUCCIÓN.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El control de calidad se introdujo a los laboratorios clínicos hace más de 50 años y se utiliza de manera regular en los laboratorios de muchos países. Casi con la misma antigüedad se inició la evaluación de la calidad en programas externos.

Actualmente se reconoce ampliamente que tanto el CCI como el CCE, son indispensables para garantizar la calidad de los análisis que se realizan y que también contribuyen a la solución de problemas que de otra manera pasarían desapercibidos.

En México, el CCI se inició hace muchos años pero son muchos los laboratorios que aún no lo utilizan o no lo hacen de manera regular; además, son pocos los laboratorios que participan en programas externos de evaluación.

Los resultados obtenidos en los diferentes programas externos de evaluación que se realizan en México, señalan que hay deficiencias en la calidad analítica de un alto porcentaje de los participantes, lo cual permite inferir que los problemas podrían ser mayores en los laboratorios que aún no se preocupan por participar.

Los resultados obtenidos a lo largo de 7 años, en el Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios (PECEL) señalan que la calidad analítica de las mediciones enzimáticas ha mejorado, aunque muy lentamente y que aun hay deficiencias en muchos laboratorios.

Considerando que los análisis clínicos contribuyen al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías que afectan al humano, es un hecho innegable que si hay deficiencias en la calidad analítica, esto reanudará en mala calidad de los servicios de atención a la salud de la población.

Todo lo anterior justifica plenamente el que se desarrolle un proyecto de investigación que identifique los problemas que afectan la calidad analítica de los laboratorios, especialmente en las enzimas, en las que los indicadores de la calidad señalan que hay problemas.

1.2 OBJETIVOS.

GENERAL

- Contribuir a mejorar la calidad analítica de las determinaciones enzimáticas, en los laboratorios clínicos mexicanos, investigando los factores que la afectan y proponiendo soluciones, elevando simultáneamente la calidad de los servicios de salud.

ESPECÍFICOS

- Investigar cuántos y cuáles métodos se utilizan para las mediciones enzimáticas en los laboratorios participantes en el PECEL.
- Realizar un diagnóstico de la Calidad con que se realizan las mediciones enzimáticas séricas.
- Investigar la correlación del grado de calidad alcanzada y el método utilizado.

2.0 ANTECEDENTES.

El control de calidad interno y externo fue introducido a los laboratorios clínicos de otros países hace más de 50 años, mientras que en México existen aún laboratorios que no realizan ninguno de los dos, esto se correlaciona con las evidencias de que la calidad analítica, en el área de Química Clínica, es deficiente. Para contribuir a mejorar la calidad de los laboratorios clínicos, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional, se inició en Octubre de 1990, el Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios (PECEL). A este programa se le unieron posteriormente investigadores de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, trabajando conjuntamente por 4 años (14).

A través de diversas acciones, el PECEL ha promovido el uso permanente de CCI y la participación en programas de CCE. Los resultados de 48 ciclos, señalan que en los métodos empleados para las determinaciones enzimáticas, se tiene una gran discrepancia en los resultados obtenidos por los laboratorios, situación que puede afectar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan a nuestra población. En el presente trabajo nos planteamos como meta principal contribuir a mejorar la calidad analítica de las determinaciones enzimáticas, en los laboratorios clínicos mexicanos, investigando los factores que la afectan, proponiendo soluciones y elevando simultáneamente la calidad de los servicios de salud. El promedio del PIV fue mayor en los primeros dos años que en los dos siguientes, lo que señala que la calidad ha mejorado en los laboratorios y que es de utilidad la participación en programas externos de evaluación.

En este trabajo se puso de manifiesto que gran parte de los problemas observados son debidos a la carencia de programas de control de calidad interno, y se relacionan en primer lugar con el personal, en segundo con los equipos y por último con los reactivos y métodos utilizados.

Se encontró que puede haber buena o mala calidad tanto en sistemas manuales como automatizados y se sugiere la utilización de los métodos optimizados en los laboratorios clínicos mexicanos, preferentemente los establecidos por la IFCC, por su carácter internacional.

2.1 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ENZIMOLOGÍA CLÍNICA.

La enzimología clínica es el campo de evolución más rápida en la química clínica contemporánea. Las mediciones enzimáticas ocupan en la actualidad un lugar preponderante en los laboratorios clínicos, hace 30 años representaban de un 3 a 5% del total de análisis efectuados, mientras que ahora ocupan de 20 a 25% del mismo (26).

Para apreciar la rapidez de la evolución de la enzimología clínica, es conveniente mencionar algunos acontecimientos, en el contexto de la bioquímica, como son los siguientes:

- En 1833, Payen y Perzos comenzaron a hablar de la actividad termolábil de la diastasa (hoy conocida como amilasa); en 1837 Berzelius señaló que la fermentación era un proceso catalizado y en 1860 Pasteur demostró que la fermentación era realizada por levaduras a las que denominó fermentos; con esto se inició una controversia acerca de si era necesaria o no la presencia de levaduras para que se efectuará la fermentación, misma que fue resuelta hasta 1897 cuando Büchner demostró que la fermentación también sucedía con extractos de levaduras, libres de células, obtenidos con los filtros que el mismo autor inventó(32).
- En 1877 Kühne propuso el nombre de **enzima** que significa "en la levadura"; en 1909 Sörensen muestra la influencia del pH sobre la actividad enzimática; en 1913 Michaelis y Menten desarrollan una teoría sobre la catálisis enzimática y en 1926 Summer cristaliza la ureasa demostrando la naturaleza proteica de las enzimas, misma que confirma Northrop en 1930 al aislar la pepsina, tripsina y quimotripsina
- Existe información de principios de siglo (40) que señala una asociación entre mayores niveles de amilasa urinaria y la pancreatitis aguda. También hay datos de que se conocía desde los 1930, la asociación de cifras elevadas de fosfatasa ácida y el cáncer prostático (39) o entre la fosfatasa alcalina y las enfermedades óseas y hepáticas (26). A pesar de estos conocimientos, las mediciones enzimáticas no se utilizaron con fines de diagnóstico clínico, quizá porque se consideraba que las enzimas eran ubicuas (40). Fue hasta 1954 que se comenzaron a utilizar con ese fin, cuando La Due, Wroblenski y Karmen comprobaron aumentos importantes en la actividad sérica de la aspartato

amino transferasa (AST) en el suero de un paciente infartado.

El problema de la ubicuidad de las enzimas pareció resolverse cuando se descubrieron las isoenzimas, que se localizan de manera más órgano específico, aunque después se descubrió que también tienen amplia distribución en diversos sistemas orgánicos.

El rápido florecimiento de la enzimología clínica fue debido a que toda una generación de bioquímicos se dedicó a aislar, identificar y caracterizar a las enzimas tisulares. Tuvieron que desarrollarse métodos y aparatos para efectuar las mediciones con alta calidad y bajo costo.

Prácticamente cualquier enzima que se supiera era importante en el metabolismo celular fue estudiada en busca de una relación entre los cambios en su concentración y la enfermedad de uno o varios tejidos u órganos (26). En el suero se han identificado más de 50 enzimas celulares relacionadas con alguna enfermedad (55), sin embargo, muchas de esas enzimas fueron descartadas porque se encontró que no eran útiles o que suministraban información que ya se conocía con los métodos establecidos. Las enzimas que se utilizan actualmente son las que han pasado la prueba del tiempo y no necesariamente las que podrían haberse elegido por razones teóricas (40). Aproximadamente son 15 las enzimas que actualmente se utilizan de manera casi rutinaria e incluyen aquellas cuya calidad analítica es el objeto de estudio de este trabajo.

En la enzimología se dieron algunos pasos trascendentes que también se aplicaron en la enzimología clínica, como son los siguientes: **A)** la Enzyme Comisión (EC) de la International Union of Biochemistry (IUB) en 1961 (22) propuso que se uniformara el uso de las unidades de actividad enzimática; en la actualidad se usan las Unidades Internacionales de Enzima (UI o U) donde: una U/L = 1 μ mol de sustrato transformado por minuto, por litro de muestra. Posteriormente (1972) se propuso la utilización de la unidad del Sistema Internacional de Unidades, que es la unidad SI o katal (un kat= 1 mol de sustrato transformado por segundo, por litro de muestra), esta recomendación internacional no ha sido adoptada en la mayoría de los laboratorios mexicanos. **B)** en 1972 la IUB (40,22) propuso la nomenclatura de las enzimas,

trabajo que culminó con la adopción del sistema de nomenclatura propuesto por dicho grupo y C) la estandarización de los métodos de análisis a los que actualmente se les denominan métodos optimizados; este trabajo ha sido realizado por diferentes organizaciones científicas internacionales como la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) o nacionales como los propuestos en Alemania (DGKC), Francia (SFBC), España (SEQC), Holanda (NVKS), de los países escandinavos (SCE) y Japón (JSCC), (27). Con la utilización de los mismos se busca lograr que los resultados sean confiables y comparables entre los laboratorios, sin importar su origen. Estos métodos ya se utilizan en muchos laboratorios mexicanos.

2.2 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS ENZIMAS.

En una medida asombrosamente grande las enzimas son responsables de nuestra salud. Los bioquímicos las han descrito como "la mano de obra del cuerpo" o la "energía vital" de todos los organismos. A pesar de ello, la medicina ha prestado una atención solo limitada a esos componentes vitales del organismo humano. Antiguamente, en las escuelas de medicina se destacaba la función de las enzimas como elementos digestivos procedentes del páncreas, su función en el tracto gastrointestinal y su papel en el diagnóstico. Se enseñaba que las enzimas por vía oral estaban indicadas sólo en problemas digestivos, pero no en otros procesos clínicos "debido a que no se absorbían". Desafortunadamente, tanto en los Estados Unidos como en otros países esta afirmación solía aceptarse en general como un dogma médico, por lo que el potencial y la importancia de todas las enzimas para el tratamiento médico fue descuidado prácticamente durante decenios (35).

Debido al desarrollo de nuevas tecnologías, durante los últimos años se ha tenido ocasión de ver un resurgimiento del interés por las enzimas en el ámbito del diagnóstico y el tratamiento médico, así como para otras aplicaciones. Durante la última década el uso de las enzimas en las pruebas diagnósticas ha aumentado espectacularmente en la práctica médica de todo el mundo. Aún más importante, se ha descrito nuevas indicaciones clínicas para el tratamiento enzimático sistémico con resultados sumamente prometedores. Además de su uso para los trastornos digestivos. En Estados Unidos y otros países, en la actualidad las enzimas se utilizan extensamente en el tratamiento de varios tipos de coágulos sanguíneos, sobre

todo en los que causan ataques cardíacos y oclusiones de las venas de las extremidades inferiores y en el tratamiento de varias patologías deficitarias congénitas. Recientemente se aprobó la administración de enzimas en el enfisema pulmonar de subtipos específicos. Se ha comprobado que otras numerosas enfermedades se deben a anomalías, defectos o deficiencia de sistemas enzimáticos específicos. El conocimiento de este ámbito se ha ampliado enormemente con ayuda de la tecnología más moderna, como las técnicas de ingeniería genética con base de DNA recombinante (35).

Las enzimas, compuestos sumamente importantes para los seres vivos por ser, como se ha mencionado catalizadores orgánicos responsables de la mayoría de las reacciones químicas que suceden en el organismo, se encuentran en todos los tejidos. Algunas se han identificado en el plasma (o en el suero), al que llegan desde las células dañadas o quizás incluso desde las células intactas. El interés de los clínicos por las enzimas séricas empezó hace más de medio siglo, con la demostración de la utilidad de los niveles de fosfatasa alcalina en el diagnóstico de las enfermedades óseas y hepatobiliares, de los niveles de fosfatas ácida en el diagnóstico de carcinoma de próstata y de los niveles de amilasa y lipasa en el diagnóstico de las pancreopatías. Pese a la utilidad clínica de estos parámetros en la enfermedad y a la demostración de un número determinado de otras enzimas séricas durante los siguientes 25 años, el interés clínico de la enzimología sérica se mantuvo en un cierto letargo hasta 1953. La demostración en ese año de la glutamato-oxaloaceto-transaminasa (GOT) o aspartato amino transferasa (ASAT) en el suero de individuos normales y las observaciones subsiguientes de que el aumento de los niveles de esta enzima eran útiles en el diagnóstico de las enfermedades cardíacas y hepáticas condujeron a una acentuada intensificación del interés por la enzimología.

En la actualidad, se han identificado en el suero más de 50 enzimas. Los niveles de muchas enzimas han sido estudiados con extensión en una gran variedad de enfermedades. Se han aplicado algunas pruebas de enzimas séricas con tanta amplitud en algunos problemas clínicos, que se consideran procedimientos habituales en el laboratorio; tal es el caso de las determinaciones de: fosfatasa alcalina, lipasa, amilasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH) y creatincinasa (CK). Otras como: gamma glutamil

transferasa (GGT), aldolasa (Ald), hidroxibutirato-deshidrogenasa (HBD), aunque muestran claramente ser un reflejo de diversas enfermedades, se llevan a cabo relativamente en pocos laboratorios clínicos, porque la prueba en sí es técnicamente difícil o porque la información facilitada se considera que ayuda muy poco a la ya proporcionada por las enzimas de evaluación habitual.

Las enzimas objeto del presente trabajo pertenecen al grupo de las que tienen mayor importancia clínica y se determinan habitualmente. A continuación se mencionará de manera breve y particular su importancia clínica:

AST: Cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al alfa-cetoglutarato, es una de las enzimas que cataliza el intercambio de los grupos amino y ácidos alfa ceto. Se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos con una cantidad significativa en el corazón y en el hígado. Pueden encontrarse cantidades pequeñas de ella en el músculo esquelético, riñones, páncreas, bazo, pulmones y cerebro. Los daños a estos tejidos resultan en la liberación de la enzima a la circulación general. En el infarto al miocardio, está enzima sérica puede comenzar a aumentar entre las 6 y las 8 horas posteriores al inicio de éste, llegando a su máxima concentración a los 2 días y volviendo a niveles normales al quinto o sexto día después del infarto. Un aumento en la concentración sérica de AST puede verse también en hepatitis, necrosis del hígado, cirrosis y metástasis del hígado.

ALT: Cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al alfa-cetoglutarato, también se ha encontrado que se halla extensamente distribuida en los humanos. El alto contenido de esta enzima en el hígado, en comparación con la relativamente baja concentración en el miocardio y otros tejidos ha llevado a la aplicación de su determinación en el estudio de la enfermedad hepática. Los enfermos con hepatitis viral y otras formas de necrosis hepática muestran elevaciones importantes del nivel de ALT. En la mayoría de los individuos con ictericia posthepática y colestasis intrahepática sus valores son moderadamente altos y resultan incluso más bajos en la mayoría de los pacientes con carcinoma metastásico, cirrosis o esteatonecrosis alcohólica. Los valores de la ALT son tan altos o más que los de AST en la mayoría de los enfermos con hepatitis viral, ictericia posthepática y colestasis intrahepática,

mientras que son más bajos que los respectivos de AST en los enfermos con cirrosis o carcinoma metastásico. Los niveles de ALT son normales o están muy poco elevados en pacientes con infarto al miocardio.

ALP: Cataliza la hidrólisis de enlaces fosfoéster de cualquier compuesto que tenga unido un fosfato. Fue la primera enzima del suero estudiada en la enfermedad hepática y ha sido aplicada ampliamente en el diagnóstico diferencial de la ictericia (ictericia hepato celular/ictericia obstructiva) y de enfermedades óseas con incremento en la actividad osteoblástica, estas enfermedades incluyen la osteitis deformante, raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo, fracturas en consolidación y tumores óseos osteocondensantes primarios y secundarios. Los niños en crecimiento y las mujeres embarazadas en el tercer trimestre presentan niveles elevados de fosfatasa alcalina.

LDH: Cataliza la oxidación reversible de lactato a piruvato. Está ampliamente distribuida en tejidos de mamíferos y es más abundante en el miocardio, riñón, hígado y músculo. Niveles altos de LDH son clínicamente significativos y pueden encontrarse en enfermedades que causan daño celular. La determinación de esta enzima se emplea en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas tales como: hepatitis viral aguda, cirrosis y carcinoma metastásico, así como de enfermedades cardíacas tales como: infarto al miocardio y en casos de tumores de pulmones y riñones. Los niveles séricos elevados de LDH se observan en muchas circunstancias, los valores más altos (elevaciones de 2 a 40 veces el valor normal) se ven en casos de anemia megaloblástica, en carcinomatosis extensas, en el "shock" grave y en la anoxia. En el caso de la determinación de la LDH se obtiene una mayor especificidad con fines diagnósticos con la medición de una o varias de sus 5 isoenzimas, según sea el caso, por ejemplo después de un infarto agudo del miocardio, éstas asumen un perfil de "inversión" en cuestión de 12 a 24 horas y la LDH1 resulta más alta que la LDH2.

2.3 EVOLUCIÓN DE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LAS ENZIMAS.

Como se señaló antes, con la utilización de la enzimología para el diagnóstico clínico tuvieron que desarrollarse métodos y aparatos que permitieran efectuar las mediciones con alta

calidad y bajo costo (26). El camino seguido para cada una de las enzimas que se emplean resulta igualmente interesante, no sólo desde el punto de vista del método sino de la utilidad clínica, como se señala más adelante.

En general, los métodos utilizados al inicio de la enzimología eran colorimétricos, es decir que se medía únicamente en la región visible del espectro radiante (400-700 nm), la razón es que los laboratorios sólo contaban con fotocolorímetros, un ejemplo de esto es el método colorimétrico para medir las dos transaminasas de interés clínico (ALT y AST), basado en la reacción de los cetoácidos con la dinitrofenil hidracina. Varios son los defectos de estos métodos, uno es que la reacción del compuesto para desarrollar color no es estequiométrica o específica, respectivamente; otro es que esos aparatos que se utilizaban no tenían control de la temperatura y en consecuencia los resultados eran afectados por ésta. Adicionalmente, esos métodos difícilmente permitían la medición de la actividad a diferentes tiempos (cinéticos), lo cual dificultaba la determinación de la velocidad inicial.

La mayor parte de los métodos ahora utilizados ocupan la oxidación o reducción del nicotín adenosin dinucleótido (NAD) y miden los decrementos o incrementos de absorbancia a 340 nm, respectivamente. Esa longitud de onda está en la región ultravioleta (UV), razón por la que con frecuencia son llamados métodos UV y por medir a diferentes tiempos también se llaman métodos cinéticos. En las reacciones en las que se utiliza NAD/NADH, la medición de la actividad se hace directamente (métodos directos) y en aquellas reacciones en las que no se utiliza, se acoplan una o varias enzimas secundarias para que finalmente también se mida NAD/NADH, por ello se les denominan métodos indirectos o acoplados.

Así, para la medición de las enzimas con métodos modernos, es necesario que los laboratorios cuenten con fotómetros o espectrofotómetros que puedan medir a 340 nm, con lecturas digitales, que tengan un ancho de banda pequeño, temperatura regulada en la celda de reacción, de preferencia con sistema Peltier y con celdas cuadradas o rectangulares. Todas estas características las reúnen casi todos los equipos modernos, sin importar si son manuales o automatizados. Los métodos enzimáticos también han evolucionado para permitir la medición diferencial de alguna isoenzima en particular. Inicialmente se medía la actividad total de la enzima, sin embargo, debido a que varias enzimas como: LDH, ALP se localizan en varios tejidos u órganos, una elevación no señalaba el sitio del daño y para

localizarlo fue necesario establecer la isoenzima que se elevaba. El patrón isoenzimático se establecía con la separación electroforética o cromatográfica, previo a la medición de la enzima en las diferentes fracciones, procedimiento que resultaba lento y costoso, no sólo por los reactivos utilizados sino también por la necesidad de equipos especiales. Debido a esto se desarrollaron métodos analíticos que permiten la medición de las isoenzimas de interés como los que se mencionan a continuación:

La isoenzima LDH1, también llamada HBDH, se eleva considerablemente en la sangre 24 horas después de que se presenta un infarto del miocardio. Se mide de una manera tan sencilla como la LDH total; únicamente se substituye al sustrato lactato por alfa-hidroxi butirato, que es un sustrato que no utilizan las isoenzimas LDH2, LDH3, LDH4 y LDH5.

La medición diferencial de las isoenzimas de la ALP es importante para distinguir si una elevación es debida a enfermedad hepática o a un proceso de formación de hueso o de crecimiento óseo. La medición diferencial se ha intentado por diferentes medios como la inactivación térmica de una de las isoenzimas, sin embargo, la precisión del método no es buena y se sigue prefiriendo la electroforesis.

El desarrollo de los métodos optimizados ha sido, como se señaló antes, uno de los pasos más importantes en el campo de la enzimología clínica (12). En general, lo que se pretende es simplificar al máximo los procedimientos analíticos, evitando los pasos preanalíticos como la dilución de las muestras y disminuir siempre que se pueda el número de mediciones de volúmenes. Evidentemente que también se buscan las mejores condiciones para que la actividad enzimática sea máxima, aumentando la sensibilidad del método, lo que a su vez permite utilizar la menor cantidad de muestra.

Es pertinente señalar que a pesar de los esfuerzos, aún no se tienen métodos optimizados para todas las enzimas de interés clínico y que para otras se cuenta con métodos optimizados por varias organizaciones científicas. Por la importancia de lo expresado, a continuación se señala la situación de cada una de las enzimas, motivo de este trabajo, que más se utilizan en nuestro país:

Aspartato amino transferasa (AST). Se cuenta con métodos optimizados por la IFCC, SCE, SFBC, JSCC, SEQC, NVKC y DGKCH.

Alanina amino transferasa (ALT). Se cuenta con métodos optimizados por la IFCC, SCE, SFBC, JSCC, SEQC, NVKC y DGKCH.

Fosfatasa alcalina (ALP). Se cuenta con métodos optimizados por la IFCC, DGKCH, NVKC, SFBC y SCE.

Deshidrogenasa láctica (LDH). Se cuenta con métodos optimizados por la: SCE, SFBC y SEQC.

En las tablas siguientes se resumen las principales (similitudes y diferencias) de los diferentes métodos para cada una de las enzimas.

AST	AST	AST	AST	AST	AST
N° MÉTODO		FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS	REACTIVOS	LONGITUD DE ONDA	VALORES DE REFERENCIA
1	IFCC sPPY	Aspartato + alfa ceto-glutarato \leftarrow AST \rightarrow Oxalacetato + Glutamato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow Malato	Sol.concentrada de amortiguador TRIS Sol.concentrada de NADH Sol. Concentrada de malato deshidrogenasa Sol. Concentrada de deshidrogenasa lática	340 nm	10-29 U/L
2	IFCC cPPY	L-aspartato + 2 oxoglutarato \leftarrow AST \rightarrow Oxalacetato + L-Glutamato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow L-Malato + NAD ⁺	Amortiguador: Tris (hidroximetil) Sustrato: L-aspartato Enzimas:MDH,LDH,NADH Coenzima: alfa ceto-glutarato	340 nm	16-50 U/L
3	DGKCH	alfa ceto-glutarato + L-aspartato \leftarrow AST \rightarrow L-Glutamato + Oxalacetato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow L-Malato + NAD ⁺	Amortiguador:fosfato Sustrato: L-aspartato Enzimas:MDH,LDH,NADH Coenzima: alfa ceto-glutarato	340 nm	HASTA 31 U/L
4	HITACHI	alfa ceto-glutarato + L-aspartato \rightarrow AST \rightarrow L-Glutamato + Oxalacetato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow L-Malato + NAD ⁺	Amortiguador:fosfato Sustrato: L-aspartato Enzimas:MDH,LDH,NADH Coenzima: alfa ceto-glutarato	340 nm	HASTA 31 U/L
5	BECKMAN	L-aspartato + 2 oxoglutarato \leftarrow AST \rightarrow Oxalacetato + L-Glutamato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow L-Malato + NAD ⁺	Amortiguador: Tris Sustrato: L-aspartato Enzimas:MDH,LDH,NADH Coenzima: alfa ceto-glutarato	340 nm	10-42 U/L
6	MERCK	alfa ceto-glutarato + aspartato \rightarrow AST \rightarrow L-Glutamato + Oxalacetato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow Malato + NAD	Tampón TRIS pH 7.8 L-aspartato NADH, LDH MDH, alfa-ceto-glutarato	340 nm	HASTA 38 U/L
7	VITROS	Aspartato + alfa ceto-glutarato \rightarrow AST P-5-P \rightarrow Oxalacetato + Glutamato Oxalacetato \rightarrow oxalacetato descarboxilasa \rightarrow Piruvato + CO ₂ Piruvato + Fosfato + O ₂ \rightarrow piruvato oxidasa \rightarrow Peróxido de hidrógeno + acetilfosfo Peróxido de hidrógeno + leuco colorante \rightarrow peroxidasa \rightarrow colorante	Aspartato de sodio, fosfato de sodio Sodio alfa-ceto-glutarato, piruvato oxidasa Imidazol (leuco-colorante), peroxidasa 3 piridoxal-5-fosfato de Na, oxalacetato descarboxilasa	670 nm	15-46 U/L
8	IL	L-aspartato + 2 oxoglutarato \rightarrow AST \rightarrow Oxalacetato + L-Glutamato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow L-Malato + NAD ⁺	2-oxoglutarato, L-aspartato NADH, LDH MDH	340 nm	15-48 U/L
9	CHIRON	2-Oxoglutarato + L-aspartato \rightarrow AST \rightarrow L-glutamato + Oxalacetato Oxalacetato + NADH + H ⁺ \leftarrow MDH \rightarrow Malato + NAD	NADH, 2-oxoglutarato Malato deshidrogenasa L-ácido aspérico Tris buffer	340 nm	12-31 U/L

ALT	ALT	ALT	ALT	ALT	ALT
N° METODO		FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS	REACTIVOS	LONGITUD DE ONDA	VALORES DE REFERENCIA
1	IFCC ePPY	<p>Reacción primaria: Alanina + alfa-cetoglutarato \leftarrow ALT \rightarrow Piruvato + Glutamato</p> <p>Reacción indicadora: Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Amortiguador Tris</p> <p>Solución concentrada de deshidrogenasa lática</p> <p>Sol. De 2-cetoglutarato</p> <p>Solución concentrada de NADH</p>	340 nm	5-19 U/L
2	IFCC ePPY	<p>L-alanina + 2-oxoglutarato \leftarrow ALT \rightarrow Piruvato + L-glutamato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Tris (hidroximetil), L-alanina</p> <p>Ac. 2-oxoglutarico, fosfato de piridoxal</p> <p>NADH, Lactato Deshidrogenasa</p>	340 nm	8-58 U/L
3	DGKCH	<p>alfa cetoglutarato + L-alanina \leftarrow ALT \rightarrow L-glutamato + Piruvato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Amortiguador: fosfato</p> <p>Sustrato: L-alanina</p> <p>Enzima: LDH, Coenzima: NADH</p> <p>alfa cetoglutarato</p>	340 nm	HASTA 40 U/L
4	HITACHI	<p>alfa cetoglutarato + L-alanina \leftarrow ALT \rightarrow L-glutamato + Piruvato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Amortiguador: fosfato</p> <p>Sustrato: L-alanina</p> <p>Enzima: LDH, Coenzima: NADH</p> <p>alfa cetoglutarato</p>	340 nm	HASTA 40 U/L
5	BECKMAN	<p>alfa cetoglutarato + L-alanina \leftarrow ALT \rightarrow L-glutamato + Piruvato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Alfa ceto glutarato</p> <p>Lactato deshidrogenasa</p> <p>L-alanina, Tris buffer</p> <p>NADH, Buffer TRIS</p>	340 nm	10-60 U/L
6	MERCK	<p>alfa-cetoglutarato + L-alanina \leftarrow ALT \rightarrow L-Glutamato + Piruvato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Alfa ceto glutarato</p> <p>LDH, NADH</p> <p>L-alanina</p> <p>Tampón TRIS</p>	340 nm	HASTA 40 U/L
7	VITROS	<p>alfa cetoglutarato + Alanina \leftarrow ALT \rightarrow Glutamato + Piruvato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH P-5-P \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>Lactato deshidrogenasa</p> <p>L-alanina, NADH</p> <p>alfa-cetoglutarato de sodio</p> <p>Piridoxal 5-fosfato de sodio</p>	340 nm	11-66 U/L
8	IL	<p>L-alanina + 2-Oxoglutarato \rightarrow Piruvato + Glutamato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \rightarrow L-lactato + NAD⁺</p>	<p>2-oxoglutarato</p> <p>L-alanina, NADH</p> <p>LDH</p>	340 nm	13-40 U/L
9	CHIRON	<p>L-alanina + 2-oxoglutarato \leftarrow ALT \rightarrow Piruvato + L-glutamato</p> <p>Piruvato + NADH + H⁺ \leftarrow LDH \rightarrow Lactato + NAD⁺</p>	<p>NADH, Tris buffer</p> <p>Lactato deshidrogenasa</p> <p>2-oxoglutarato</p> <p>L-alanina</p>	340 nm	12-31 U/L

N° MÉTODO	NOMBRE DE MÉTODO	FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA S	REACTIVOS	LONGITUD DE ONDA	VALORES DE REFERENCIA
1	IFCC PNPP	Fosfato de p-nitrofenilo \rightarrow Mg+2AMP, ALKP \rightarrow p-nitrofenol + H ₃ PO ₄	p-nitrofenil fosfato 2-amino-2-metil-1-propanol (ZAZM1P) sulfato de magnesio	400 nm	38-126 U/L
2	PNP - AMP	4-nitrofenilfosfato + H ₂ O \rightarrow FA \rightarrow 4-nitrofenol + fosfato	2-amino-2-metil-1-propanol (ZAZM1P) 4-nitrofenilfosfato, HCL, 4-nitrofenol acetato de magnesio, EDTA sulfato de zinc, NaOH	405 nm	25-100 U/L
3	PNP-DEA	p-nitrofenilfosfato + H ₂ O \rightarrow FA \rightarrow fosfato + p-nitrofenol	Amortiguador: dietilanolamina Sustrato: p-nitrofenilfosfato de sodio Mg C2	405 nm	98-279 U/L
4	HITACHI	p-nitrofenilfosfato + H ₂ O \rightarrow FA \rightarrow fosfato + p-nitrofenol	Amortiguador: dietilanolamina Sustrato: p-nitrofenilfosfato de sodio Mg C2	405 nm	98-279 U/L
5	BECKMAN	p-nitrofenilfosfato + H ₂ O \rightarrow FA, Mg ²⁺ \rightarrow fosfato + p-nitrofenol	p-nitrofenil fosfato 2-amino-2-metil-1-propanol (ZAZM1P) sulfato de magnesio	410 nm	42-121 U/L
6	MERCK	p-nitrofenilfosfato \rightarrow ALP \rightarrow p-nitrofenol + fosfato	Sustrato: p-nitrofenilfosfato Amortiguador: DEA Cloruro de magnesio	405 nm	98-279 U/L
7	VITROS	Fosfato de p-nitrofenilo \rightarrow Mg+2AMP, ALKP \rightarrow p-nitrofenol + H ₃ PO ₄	p-nitrofenil fosfato 2-amino-2-metil-1-propanol (ZAZM1P) sulfato de magnesio	400 nm	38-126 U/L
8	IL	pNPP+H ₂ O \rightarrow ALP, Zn ²⁺ , Mg ²⁺ \rightarrow Pnp + HPO ₄ ²⁻	p-nitrofenilfosfato 2-amino-2-metil-1-propanol (ZAZM1P) Zn ²⁺ , HEDTA, Mg ²⁺	405 nm	53-128 U/L
9	CHIRON	pNPF + H ₂ O \rightarrow FA \rightarrow p-nitrofenol + HPO ₄ ²⁻ + 2H ⁺	acetato de magnesio p-nitrofenil fosfato AMP buffer	405 nm	33-120 U/L

LDH	LDH	LDH	LDH	LDH	LDH
N° METODO	NOMBRE DE METODO	FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS	REACTIVOS	LONGITUD DE ONDA	VALORES DE REFERENCIA
1	L - P TRIS	Lactato + NAD ⁺ → LDH → Piruvato + NADH + H ⁺	NAD Lactato Tris buffer	340 nm	90-221 U/L
2	P - L DGKCH	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → L-Lactato + NAD ⁺	Piruvato NADH Buffer de fosfatos	340 nm	180-450 U/L
3	P - L SFBC	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → L-lactato + NAD ⁺	Piruvato NADH Tris buffer NaCl	340 nm	211-423 U/L
4	HITACHI	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → L-Lactato + NAD ⁺	Piruvato NADH Buffer fosfatos	340 nm	230-460 U/L
5	BECKMAN	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → L-Lactato + NAD ⁺	Piruvato NADH Buffer fosfatos	340 nm	180-325 U/L
6	MERCK	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → Lactato + NAD ⁺	Piruvato NADH Tris buffer	340 nm	230-460 U/L
7	VITROS	Piruvato + NADH + H ⁺ → LDH → Lactato + NAD ⁺	Piruvato de Sodio NADH Surfactantes, polímeros	340 nm	313-618 U/L
8	IL	Lactato + NAD ⁺ → LDH → Piruvato + NADH + H ⁺	Lactato de Urso NAD	340 nm	100-210 U/L
9	CHIRON	Lactato + NAD ⁺ → LDH → Piruvato + NADH + H ⁺	Lactato NAD Tris buffer	340 nm	90-221 U/L

2.4 CONTROL DE CALIDAD.

Definir la calidad no es algo sencillo, incluso los especialistas reconocidos internacionalmente no están del todo de acuerdo, cada uno tiene su propia concepción, todas correctas pero enfocadas en diferentes aspectos.

El campo de aplicación de la calidad es tan amplio que resulta difícil tener una sola frase que cubra todas las posibilidades. Definirla de manera sencilla, no puede abarcar todas las aplicaciones, aunque ha adquirido popularidad la definición de calidad como excelencia.

Se dice que un cliente no sabe definirla, pero si es capaz de distinguir un producto bueno de uno malo. Para él no importa la definición, pero para quienes tienen que crearla y controlarla se hace necesario saber que significa este concepto.

De acuerdo al diccionario calidad proviene del Latín *qualitatem* que significa conjunto de cualidades que constituye la manera de ser de una persona o cosa. Joseph M Juran resume todas las definiciones de calidad en un solo concepto:

"Calidad es la idoneidad, aptitud o adecuación al uso". La idoneidad, aptitud o adecuación al uso es la propiedad de un bien o un servicio que contribuye a satisfacer las necesidades de los clientes, en el tiempo requerido y con el propósito para el cual fue diseñado. La adecuación al uso o calidad se determina por las características que el usuario reconoce como benéficas para él. Tales como: la vida útil de un producto, la calidad del servicio, el tiempo de entrega del producto.

Kaoru Ishikawa la define como "proporcionar al cliente a la siguiente persona implicada en el proceso lo que requiere, sea un bien o un servicio, adecuado para su uso y hacerlo de modo que cada tarea se realice bien desde la primera vez". Esta propuesta introduce el concepto de cliente interno. Considera al trabajador como proveedor o receptor en el proceso de producción, pues la conceptualización de la calidad en el sistema requiere que en cada etapa del proceso, desde la inicial hasta que el producto se entrega al cliente, el resultado sea adecuado al uso en la siguiente fase.

W Edwards Deming, aunque no da en forma explícita una definición de calidad, la describe como un "grado predecible de uniformidad y confiabilidad a bajo costo y acorde con el mercado". Para Deming la calidad está en función del cliente: lo que quiere y necesita, es decir, la satisfacción del cliente.

Armand V. Feigenbaum considera la calidad no significa "lo mejor", sino "lo mejor para el cliente al mejor precio".

Para Philip B, Crosby la idea de la calidad tiene que ver con todo un sistema preventivo que permita a una empresa cumplir con los requerimientos de los clientes y en el cual debe ser medido a través del costo del incumplimiento, o sea el costo de la no calidad.

El concepto de la calidad en el mundo empresarial puede considerarse una filosofía estrechamente relacionada con la mercadotecnia y los recursos humanos. Da lugar a un estilo de dirección y administración, orientado a la empresa, hacia el cliente externo y la satisfacción de sus necesidades y hacia el cliente interno y el fomento de su motivación, formación y participación. La calidad de los productos y procesos es el nexo de unión entre ambas clases de clientes. Este enfoque es la calidad total, el total quality management, la calidad total o el control total de la calidad. En síntesis, esto da lugar a que la meta de una empresa sea conseguir la excelencia mediante una administración por calidad en todos los niveles de actividad.

A través de las diversas definiciones de calidad mencionadas, se deduce que el concepto de calidad es siempre un binomio producto/cliente, pudiéndose decir que: calidad es igual a satisfacción del cliente (33).

Nadie puede negar que la calidad existe y que como tal continuamente desempeña funciones. Estas son numerosas pero al reflexionar en lo que se promueve se determinan las más importantes. La calidad está implícita en actividades, objetivos, administración, economía, sociedad, familia, atención, relación, servicio, investigación, persona, nación, innovación, presupuestos, aprendizajes, habilidades, vida, capacitación, etc.

Las funciones más relevantes de la calidad, se pueden identificar como: **núcleo operativo** (centro que genera cada una de las acciones que tienen como fin mejorar nuestro entorno), **indicador de cambios** (ayuda a decidir que hacer, que dejar de hacer y a que dar prioridad), **punto de enlace** (no es la rivalidad sino la complementariedad lo que fundamenta sus acciones), **promesa de orden** (implica el orden entre los integrantes de una comunidad), **innovación** (como resultado de la investigación derivada del estudio de los sistemas), **sensibilidad** (reconocemos la necesidad de planear, actuar y evaluar, ordenamos nuestras actividades) (30).

¿Cuáles son los verdaderos beneficios de mejorar la calidad?. Esta pregunta se puede responder simplemente analizando el costo de la mala calidad. Ésta puede ejercer un efecto poderoso en el desempeño de cualquier empresa u organización. Casi siempre el

costo de la mala calidad representa de 15 a 20% de las ventas. Además hasta 25% de los activos, 25% del personal, 40% del espacio y 50% del inventario se pueden atribuir al manejo o tratamiento de componentes o productos defectuosos.

No obstante, la mayoría de estos costos han estado ocultos. Los costos visibles de una mala calidad, como los desperdicios, los retrabajos y las garantías representan una mínima parte, generalmente sólo una fracción de los costos totales y no han sido lo suficientemente grandes como para llamar la atención de la gerencia. Las compañías que comprenden la magnitud de la oportunidad e incluyen el mejoramiento de la calidad como un elemento clave en la estrategia competitiva, pueden reducir los costos de calidad en un 90%, mejorar el rendimiento sobre la inversión y las utilidades aumentar la participación en el mercado (8).

Es innegable que también en todas las áreas relacionadas con el cuidado de la salud (Health Care Industry), es de vital importancia que todas las actividades correctas se realicen bien y a la primera vez, premisa fundamental de lo que se conoce actualmente como Control Total de la Calidad (16).

En dicho sector no caben márgenes de error que puedan manejarse en otras áreas por muy pequeños que éstos sean. Hasta hace poco tiempo sólo se escuchaba hablar de Control Total de la Calidad en empresa manufactureras, extendiéndose poco a poco su aplicación al área de servicios incluyéndose recientemente al Sector Salud como área prestadora de servicios (44).

Históricamente en la mayoría de las organizaciones dedicadas al cuidado de la Salud se tiene la idea de que este concepto de hacer bien las cosas correctas y todo lo relacionado con la Calidad está implícito y claramente entendido. Nada más lejos de la realidad, lo cual ha sido demostrado por infinidad de encuestas aplicadas en organizaciones pertenecientes a este sector en países desarrollados como Canadá y Estados Unidos de Norteamérica (15).

En los Estados Unidos, por ejemplo, hospitales y otras organizaciones dedicadas al cuidado de la salud, han ido implantando progresivamente programas para el mejoramiento continuo de la calidad de los servicios con el fin de reducir costos, mejorar la eficiencia y proporcionar un óptimo cuidado de la salud.

En este país se han realizado encuestas también con el fin de descubrir cual es el tipo fundamental de cambios que deben hacerse. Analizando los datos de dichas encuestas se ha podido determinar cual es el estado actual de los programas de calidad

en estas organizaciones, identificar los problemas comunes para su implantación y hacer recomendaciones o tomar ideas para que esta sea exitosa. De los datos más interesantes obtenidos en una de las encuestas y que coincide en un alto grado con otras que han sido aplicadas, destaca el hecho de que en la mayoría de las organizaciones que cuentan con un programa de Calidad los directivos están altamente comprometidos con éste y brindan el apoyo requerido, obteniéndose que el coeficiente de correlación entre el soporte administrativo y la cultura organizacional es significativo, mostrando que los dos van de la mano.

La literatura reporta actualmente, incluso en el caso de países en desarrollo como el nuestro, un número significativo de casos prácticos de la aplicación de los conceptos y herramientas de Calidad en diversas organizaciones involucradas en el cuidado de la salud. Los conceptos de Calidad tienen una excitante y promisoría aplicación en la Industria del Cuidado de la Salud, sin embargo para garantizar su éxito es necesario que las organizaciones desarrollen estrategias para la implantación de los programas que aseguren la permanencia de la energía y el entusiasmo así como la incorporación de los conceptos de Calidad a la cultura de la empresa (15,47,49).

En nuestro país se han hecho intentos importantes para hacer que deje de considerarse a la Calidad como un valor implícito en las organizaciones pertenecientes a este sector y que realmente se arraigue en ellas una cultura de la Calidad. En 1985 se propuso por primera vez la utilización del término "Garantía de la Calidad de la Atención Médica" y de esa fecha a la actualidad se ha intensificado el uso de términos como Calidad Total o Mejoramiento Continuo de la Calidad entre otros. En la propia Secretaría de Salud se formó una Dirección encargada específicamente de la Calidad de la atención, reportándose en 1996 que prácticamente en los 220 Centros de Salud de dicha Secretaría que existen en el D. F. hay grupos de Mejora de la Calidad trabajando.

Con respecto al sector privado, a pesar de la crisis económica que se vive actualmente existe un creciente interés en tener asesoría para mejorar la Calidad, debido probablemente a factores tales como el aumento de la competencia, presión por parte de las compañías aseguradoras y los bancos por que demuestren el nivel de la Calidad con el que operan el Tratado del Libre Comercio.

La constitución de la Comisión de Arbitraje Médico en México es un claro ejemplo de que la presión social existente es muy grande y de que no pueden dejarse a un lado datos como los

reportados, por ejemplo en la Encuesta Nacional de Satisfacción de la Población Mexicana con los Servicios de Salud, en donde a la pregunta de ¿cuál considera usted que es el principal problema con los servicios de Salud en México?, el 44% respondió "mala Calidad", por encima de "pocos recursos" que fue un 30% y "poco acceso" que representó un 11%. Lo que demanda la población de manera principal no son más si no mejores servicios (44).

2.5 CONTROL DE LA CALIDAD EN EL LABORATORIO CLÍNICO.

En el caso particular de los laboratorios de análisis clínicos se han reportado la aplicación de los conceptos de Calidad en sus actividades desde hace varias décadas, sobre todo en los países desarrollados.

Las mediciones que se realizan en los laboratorios son afectadas por muchas diferentes fuentes de variación. Esto fue reconocido desde 1931, año en que Schewart publicó el primer libro de Control de Calidad Interno para Laboratorios Farmacéuticos y fue hasta 1950 cuando Levey y Jennings lo introdujeron a los laboratorios clínicos de los Estados Unidos, en este último país la Evaluación Externa de la Calidad de los laboratorios clínicos se inició en 1947 (5).

De acuerdo con la IFCC, el control de calidad en química clínica se define como el estudio de los errores que son responsabilidad del laboratorio y de los procedimientos para reconocerlos, minimizarlos y evitarlos. El CCI es un procedimiento que utiliza los resultados de un solo laboratorio con el propósito de controlar la calidad y el CCE es el que utiliza los resultados de varios laboratorios que analizan la misma muestra, con dicho propósito.

Se debe remarcar que el control de la calidad externo no sustituye al control de calidad interno, sino que son complementarios.

En términos muy generales mencionaremos que el control de calidad interno se basa en el empleo de muestras control (de uno o varios niveles de concentración), cuyas valoraciones se registran en las denominadas gráficas de Levey-Jennings, con las cuales además se calcula el valor medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación (CV) determinándose finalmente,

mediante la aplicación de las reglas de control de Westgard, si la determinación está o no fuera de control. El control de calidad externo, que tiene como finalidad principal detectar errores sistemáticos relacionados con la exactitud de los métodos analíticos del laboratorio clínico, emplea para tal fin el cálculo del % de error y la puntuación del índice de varianza (PIV).

En los países más desarrollados en este campo, se han establecido programas de control de calidad externo (CCE) que funcionan de manera permanente, existiendo en algunos casos más de uno. Algunos programas son organizados por instituciones gubernamentales como en los Estados Unidos, otro por cuerpos académicos apoyados por su gobierno como en el Reino Unido. En la mayoría de los programas se involucran metodologías que van desde las más simples, como las mediciones de sustancias químicas, hasta de mayor dificultad como las celulares, las microbiológicas, las enzimáticas y las inmunológicas.

El programa de CCE del **Colegio de Patólogos Americanos**, que se inició en la década de los 40's actualmente se han convertido en el líder a nivel mundial, seguido muy cerca por el Programa para el Mejoramiento de la Calidad de Nueva York.

En **Canadá** la Asociación Médica de Ontario, dirige el Programa para el Mejoramiento de la Calidad de los Laboratorios.

El Esquema Nacional para la Valoración externa de la Calidad en los Laboratorios Clínicos de la **Gran Bretaña**, que inició en 1969, sigue funcionando y trabaja en conjunto con el Centro de Colaboración de la Organización Mundial de la Salud para la Investigación y Servicios de Referencia en Química Clínica, en la Gran Bretaña existe otro programa que es exclusivo para componentes hematológicos, de lo cual derivó el esquema internacional para la Valoración Externa de la Calidad en Hematología, de la Organización Mundial de la Salud.

Siguiendo la misma escuela del Dr. Whitehead de la Gran Bretaña, se han iniciado sistemas de evaluación semejantes, en Suecia, Dinamarca, Finlandia y Noruega, auspiciados por la Sociedad Escandinava de Química y Fisiología Clínica.

En **Bélgica**, De Leenher inició en 1973 la evaluación externa de la calidad de 12 componentes químicos y hematológicos. En **Holanda** la asociación de profesionales "Dutch Foundation for Quality Assesment in Clinical Chemistry" inició en 1973, un esquema de evaluación de la Calidad que incluye los componentes químicos sanguíneos, urinarios y de cálculos renales, así como componentes hematológicos, inmunoquímicos y de banco de sangre.

Además este programa combina las cualidades del Control de Calidad Interno (CCI) con las del CCE. Arabia Saudita también cuenta con un esquema de Control de Calidad.

En diferentes países se ha legislado para que el CCE se realice de manera obligatoria, lo que probablemente ha acelerado su desarrollo de tal forma que actualmente tienen programas específicos para diferentes componentes de interés clínico como hormonas, medicamentos, marcadores tumorales y diferentes pruebas de coagulación (6).

El **Colegio de Patólogos Americanos** inició en 1989, lo que denominaron **Q-Probes Program**, que en 6 años ha llevado a cabo 75 estudios sobre diferentes aspectos de la Calidad, habiendo informado datos interesantes como por ejemplo el haber encontrado que de 631 hospitales, de entre 250 a 500 camas, detectaron un total de 61,496 errores de todo tipo incluyendo los analíticos, en un período de 3 meses.

El mismo Colegio también señala que los programas externos de evaluación (Proficiency testing) han sido y seguirán siendo una herramienta valiosa para asegurar la calidad analítica de los laboratorios, por lo que deben ser enriquecidos. Mencionan que los analistas

que no han recibido una preparación sólida, tradicional y específica para el laboratorio clínico, ignoran la importancia de dichos programas y se resisten a participar, por implicar una evaluación, por ello sugieren que en los programas educacionales se resalte su importancia(7).

En Latinoamérica, la Sociedad Brasileña de Análisis Clínicos, desde 1976 organiza el Programa Nacional de Control de Calidad.

En Argentina, la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires en su Programa de Control de Calidad incluye casi un millar de laboratorios. En Cuba en 1984, Cowley inició un programa de Control de Calidad Externo para los laboratorios clínicos hospitalarios, coordinado en el Centro de Referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras, que evalúa 12 componentes químicos en un suero liofilizado, contando también con un programa para los laboratorios del nivel primario de atención (6).

Fue hasta 1969 y 1982 que el CCI y el CCE se iniciaron en México siendo el establecimiento de este último resultado del proyecto México de Química Clínica que fue auspiciado por diversas instituciones nacionales y extranjeras (5).

Existen actualmente en funcionamiento varios programas de CCE: el PECEL, el de la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica (AMBC), los de las casas comerciales proveedora de reactivos

Beckman, Bayer, Dade, Randox, y BIORAD. Los dos primeros utilizan el sistema de evaluación del Reino Unido y los restantes utilizan diferentes sistemas (6,7).

La implantación de programas de CCI permite el desarrollo de estrategias que pueden conducir a la identificación de problemas analíticos, con lo cual pueden dirigirse esfuerzos hacia su resolución, limitación, eliminación o prevención. Un programa sólido de CCI permite mantener las variaciones analíticas (imprecisión e inexactitud) dentro de límites suficientemente pequeños para que no se afecte la utilidad de los análisis, sin embargo, es posible que en ocasiones no se lleguen a detectar algunos problemas a través del CCI y que se ponen de manifiesto en el CCE. Estos programas de CCE permiten corroborar la eficacia del CCI ya que a través de ellos, pueden comprobarse la exactitud de los resultados de análisis cuantitativos, al comparar resultados de varios laboratorios que analizan la misma muestra. Un requisito previo para lograr exactitud es el de tener precisión en los procesos analíticos. La precisión debe ser confirmada a través del CCI (9,3).

Desafortunadamente la calidad no ha logrado consolidarse como plataforma de despegue en la búsqueda de la excelencia en el trabajo del laboratorio clínico.

En nuestro país, pese a la contundente evidencia de beneficios, proliferan los laboratorios que hacen caso omiso de instituir procesos de calidad definitivos. Existen sistemas que demuestran que la calidad no es, bajo ningún aspecto, un objetivo misterioso e inalcanzable, la calidad es una meta accesible totalmente.

Es bien sabido que se pueden presentar deficiencias serias en las operaciones de un laboratorio cuando no se dedica la atención suficiente a la calidad del producto de trabajo.

Un laboratorio clínico debe tener como uno de sus propósitos principales la producción de datos de alta calidad por medio del uso de mediciones que sean precisas, exactas, confiables y adecuadas para tal fin. Esto es posible lograrlo si se cuenta con programas de control de calidad interno (CCI) y externo (CCE) (33).

Cabe mencionar que en nuestro país llevábamos muchos años de retraso en la implantación de la calidad, por lo que se considero necesario modificar la norma que regía su funcionamiento y en diciembre de 1998 se publicó el Proyecto de Norma para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios Clínicos (NOM-166-SSA1-1997).

La actualización de dicha norma fue publicada y entró en vigor el 13 de enero del 2000, con algunos transitorios que señalan que algunos puntos entrarían en vigor posteriormente. Entre otras cosas, esta norma hace obligatorias varias acciones tendientes a garantizar la calidad, como la documentación de todo lo que se hace, el control de calidad interno y el externo. Conviene reiterar que estos lineamientos están en todos los sistemas de acreditación y garantía de la calidad como los de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), las Reglas para la Mejoría de la Calidad de los Laboratorios de EEUU (CLIA) y la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA), esta última es una asociación civil no lucrativa fundada en enero de 1999, que acredita laboratorios de toda índole como: industrias, farmacéuticos, toxicológicos y clínicos, siendo la única autorizada por la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (SECOFI), para acreditar oficialmente (48).

2.6 FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD DE LAS MEDICIONES ENZIMÁTICAS.

En general, la medición de cualquier actividad biológica, como es el caso de las enzimas, está sujeta a más fuentes de variación que la medición de cantidad de algún compuesto. Esta es la razón por la cual se acepta un coeficiente de variación (CV) más elevado en las mediciones enzimáticas que en las de otros componentes no enzimáticos, llamados comúnmente sustratos (27).

Dentro de los factores que contribuyen a que el CV de las mediciones enzimáticas sea elevado pueden distinguirse claramente dos tipos: uno inherente al aspecto técnico de la medición y el otro relacionado con cambios producidos directamente sobre la actividad.

Sin duda una de las causas de variación meramente técnica es la relacionada con la medición de volúmenes, ésta debe ser controlada con la verificación y/o calibración periódica, de los distintos instrumentos que se utilizan, incluyendo las micropipetas (41).

Se ha observado que en la mayoría de los laboratorios las micropipetas no se verifican porque no saben como hacerlo y/o carecen de los recursos necesarios para llevar a cabo el método gravimétrico (36) y/o fotométrico (41). Para el primero se necesita una balanza analítica, con la que muchos laboratorios no cuentan actualmente y que tiene un costo elevado (30000 pesos). Para el método fotométrico se requiere de una pipeta

previamente calibrada con el método gravimétrico y en consecuencia requieren igualmente de la balanza analítica. Entre las fuentes de variación que afectan la actividad enzimática hay varias ampliamente conocidas, entre ellas destacan el pH, la fuerza iónica, la temperatura, las concentraciones de sustratos y cofactores, la presencia de inhibidores competitivos, no competitivos y acompetitivos. Por conocerse bien, su efecto se puede controlar, por ejemplo, si se selecciona un buen amortiguador de pH y se utiliza en las concentraciones más adecuadas se evita simultáneamente el efecto del pH y la fuerza iónica; si se cuenta con instrumento que controle eficientemente la temperatura se evita el efecto de la misma; si se colocan los sustratos y cofactores en concentraciones saturantes y no inhibitoras se asegura la medición de la velocidad máxima de toda la enzima presente o si se utilizan reactivos de pureza suficiente se evita la presencia de inhibidores o efectos indeseables por enzimas contaminantes (46).

Existen otras fuentes de variación que también afectan las mediciones enzimáticas de manera importante, que son menos conocidas, pueden pasar desapercibidas y ser causantes de resultados aberrantes. Entre estas se pueden mencionar los efectos de matriz, el efecto de muchos medicamentos y la carencia o dificultad para conseguir materiales de calibración para las enzimas. Por su importancia, se mencionan a continuación algunos estudios relacionados con estos efectos:

- Para la medición de la ALT se ha informado una desviación hasta de un 10% debido a la pureza de la alanina, se menciona que algunos lotes comerciales tienen una mezcla de D-alanina con la L-alanina que es el sustrato natural (42).
- Los efectos de matriz son tan frecuentes que al comparar los resultados obtenidos con controles de lotes idénticos, en programas de evaluación externa se señala que afectan hasta un 69% de los laboratorios. Para evitar este problema se están desarrollando modelos matemáticos que corrijan el error en la evaluación y lo mismo se pretende al utilizar sueros frescos que no tienen aditivos como los presentes en sueros comerciales (43).
- Se ha identificado una interferencia importante del metotrexate y la heparina sobre la medición de fosfatasa alcalina y varias enzimas, respectivamente, en equipos que utilizan la tecnología de la química seca (51).

- Los efectos producidos por muchos medicamentos sobre las mediciones enzimáticas son tantos que inclusive se han propuesto procedimientos específicos para evaluar su efecto (56).
- Se ha reconocido que para mejorar la calidad en enzimología clínica es necesario no sólo la estandarización de los métodos sino también la producción de materiales de calibración (57). Varias asociaciones están colaborando en la investigación y desarrollo de un material de referencia multienzimático certificado, como la IFCC y el Institute for Reference Materials and Measurements de Bélgica (34). Otros grupos más están tratando de producir materiales de referencia para alguna enzima o isoenzima en particular como CK2 y GT (46).
- Para evitar el defecto de la falta de materiales de calibración y la armonización de los resultados de diferentes laboratorios se han intentado con éxito, otras estrategias como el cálculo de un factor específico para cada laboratorio, establecido con base en los resultados obtenidos en mezclas de sueros frescos (19).
- A pesar de la utilización de métodos optimizados se sabe que hay diferencias en los resultados que se obtienen en las mismas muestras dependiendo del método empleado y para evitar estas diferencias y que se obtengan resultados semejantes entre los métodos se ha sugerido una "Escala Internacional de Enzimas Clínicas", que además incluya factores de conversión por temperatura (12).
- Además de la estandarización de los métodos, la producción de materiales de calibración y otras de las estrategias antes mencionadas, se ha reconocido que la participación en programas externos de evaluación permite mejorar la calidad analítica de los laboratorios clínicos en general y específicamente en las mediciones enzimáticas.

2.7. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ENTRE LABORATORIOS.

Realizando un análisis de los datos reportados respecto a la situación del control de calidad en los laboratorios clínicos, a finales del año de 1989, se encontró que a pesar de los esfuerzos realizados, el control de calidad interno aún no se realiza en forma sistemática en la mayoría de ellos y que solo unos 700 de alrededor de 10,000 laboratorios de análisis

clínicos que se tienen en el país, participan en programas externos de evaluación de la Calidad (14).

Los resultados de tales programas señalan que no se ha logrado una franca mejoría en los laboratorios que participan, lo que indica que deben redoblar esfuerzos para involucrar más a los laboratorios en el control de Calidad y desarrollar estrategias que conduzcan a la obtención de resultados confiables.

Con este propósito, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, se inició en Octubre de 1990, un nuevo Programa de Evaluación de Calidad entre Laboratorios (PECEL) (2). A este programa se le unió posteriormente la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, esfuerzo conjunto que duró por 4 años (14).

El programa cuenta actualmente con 930 laboratorios participantes y ha insistido desde el inicio en crear conciencia entre los participantes activos y potenciales de la importancia que reviste el control interno de la calidad y la evaluación externa de la misma en sus organizaciones.

El programa inicialmente evaluaba 10 analitos, cifra que después aumentó a 14 y a 23, incluyendo las 4 enzimas motivo de este trabajo: aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), deshidrogenasa láctica (LDH).

El análisis de los resultados se realiza calculando el índice de inexactitud como la puntuación del índice de varianza (PIV), de acuerdo con el esquema de evaluación de la calidad externa del Departamento de Salud del Reino Unido (U:K: Departament of Health External Quality Assessment Scheme) establecido en 1971, el cual se explica en el capítulo de material y métodos.

En los primeros resultados se pudo determinar que sólo el 21% de los laboratorios participantes tuvieron resultados aceptables, ante lo cual el PECEL recomendó que toda vez que cada laboratorio establezca su situación podrá utilizar los lineamientos siguientes: si tiene imprecisión en varios analitos, deberá revisar la forma de trabajo y mejorar sus prácticas analíticas.

Se encontró que otros factores que posiblemente pudieran contribuir a que los resultados sean poco confiables, se relacionan con el tipo de métodos utilizados. Por ejemplo, varios laboratorios utilizan métodos que por el grado de complejidad o por su inespecificidad, han dejado de ser

utilizados en los países desarrollados, como los métodos colorimétricos para las enzimas.

Si bien es cierto que para algunos componentes, como la glucosa, las diferencias entre los métodos no son significativas, para casos como el de la LDH sí lo son, ya que por ejemplo: si se utiliza el método que mide la actividad de la enzima con el sistema de láctico a pirúvico (LDH-L), los resultados que se obtienen son aproximadamente la mitad de los que se obtienen si se utiliza el sistema de pirúvico a láctico (LDH-P). Evidentemente si se calcula una media de consenso sin considerar el método, el valor obtenido no será correcto y conducirá a evaluaciones erróneas. Debido a lo anterior se inició la evaluación para cada analito considerando el método analítico utilizado, lo cual se ha venido haciendo desde el ciclo 40 del programa (4).

Otra fuente potencial de imprecisión es la calidad de los aparatos de lectura y la calibración de los mismos, aspectos sobre los cuales el PECEL ha llevado a cabo diversos estudios para encontrar la relación de éstos con la calidad analítica (2).

En la aplicación ya de por sí difícil de programas de calidad en los laboratorios clínicos, la situación se agrava en áreas como la de Parasitología y Hematología debido a la carencia de materiales de control o de sistemas definidos para hacerlos, por lo que con el fin de contribuir cada vez más a la calidad analítica el PECEL inició en Junio y Octubre de 1995 respectivamente la evaluación de la Calidad en estas áreas, habiéndose obtenido hasta la fecha resultados muy interesantes y la solución de problemas que afectaban el trabajo de las mismas. En los análisis de datos efectuados a lo largo de 92 ciclos de trabajo del PECEL se encontró que en los métodos empleados para la determinación de diferentes enzimas se tiene una gran discrepancia entre los resultados obtenidos por los laboratorios participantes, aún empleando los métodos optimizados.

3.0 DISEÑO EXPERIMENTAL.

3.1 MATERIAL Y MÉTODOS.

- El trabajo fue realizado en el transcurso 48 evaluaciones mensuales del PECEL. Al iniciarse este trabajo participaban 374 laboratorios distribuidos en todos los estados de la República Mexicana. De ellos, un 40% pertenecían a instituciones gubernamentales y el 60% restante eran laboratorios privados.
- A cada participante se le solicitó que informará el equipo utilizado, la marca y número de catálogo de los reactivos empleados para las mediciones enzimáticas y que informaran si hicieron cambios durante el estudio.
- A todos los participantes se les envió mensualmente, un suero problema de origen comercial, no valorado y liofilizado. Se les dieron instrucciones de la manera de hidratarlo, se les pidió que lo analizaran de la manera habitual, que determinaran las enzimas ALT, AST, ALP y LDH y que informaran a los organizadores del programa los resultados obtenidos por medio de fax.
- Se llevó a cabo la revisión y captura de la información seleccionando el método utilizado.
- Con los resultados se efectuó el tratamiento estadístico para establecer la exactitud de la medición de cada enzima. Se calcularon los valores del indicador de exactitud que es el PIV con base al siguiente procedimiento que a continuación se describe.

Los resultados se agrupan de acuerdo al método y/o el instrumento automatizado utilizado y se establece su exactitud a través de la puntuación del índice de varianza, (PIV) que se calcula en los tres pasos siguientes.

1. Se establece el valor esperado o media de consenso con los datos mediante dos mecanismos:
 - A) Se calcula una primer media aritmética y se eliminan aquellos datos que se salen de los límites de 0.2 a 2 veces la primera media.
 - B) Con los datos restantes, se establece una segunda media y su desviación estándar. Se establecen nuevos límites de truncado con la media más menos 1 desviación estándar. Con los datos incluidos entre esos límites se establece una tercera media, media de consenso o valor esperado.

2. Se determina el porcentaje de error mediante la fórmula siguiente, en la cual el valor esperado es la media de consenso que se establece como se explica más adelante.

$$\% \text{ ERROR} = \frac{\text{Valor observado} - \text{valor esperado}}{\text{valor esperado}} \times 100$$

3. Se calcula el PIV dividiendo el porcentaje de error entre el coeficiente de variación seleccionado (o porcentaje de error aceptable) y multiplicando por 100. Cuando la cifra sea superior a 400 se le considera 400.

$$\text{PIV} = \frac{\% \text{ de error}}{\text{C.V.S.}} \times 100$$

El coeficiente de variación seleccionado (C.V.S.) que se utiliza para las 4 enzimas es de 10%.

Los valores del PIV pueden ser desde 0 hasta 400. La calidad se considera satisfactoria cuando el PIV está entre 0 y 100, regular cuando está entre 101 y 150, mala con valores entre 151 y 200 y pésima con valores de 200 (5).

El signo del PIV es útil para el análisis de resultados individuales ya que cuando un laboratorio obtiene un PIV con signo negativo o positivo en varios ciclos, esto es indicativo de un problema de inexactitud, mientras que cuando el PIV cambia desde -100 hasta 100, por ejemplo, esto sugiere que hay problemas de precisión.

Los cálculos matemáticos se realizaron con un programa de cómputo desarrollado por el PECEL, de acuerdo con el sistema descrito previamente.

- Se reunieron los valores del PIV de cada método para cada una de las enzimas estudiadas y se construyeron las gráficas correspondientes.
- Se identificaron algunos laboratorios con problemas en las mediciones enzimáticas y se realizaron visitas para determinar las fuentes de variación que afectaba su calidad.

4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Con el propósito de que se aprecien las diferencias entre los métodos, en cuanto a la magnitud de la actividad enzimática y su calidad analítica, en las tablas de la 1 a la 4 se presenta un resumen de resultados para la AST, ALT, ALP y LDH, respectivamente, obtenidos en un ciclo de evaluación. Se incluye el valor esperado, el número de datos recibidos y el promedio del PIV obtenido por el conjunto de laboratorios.

En las gráficas de la 1 a la 5 se presenta el comportamiento del PIV para la AST, a lo largo de los 48 meses de evaluación externa de la calidad, para los diferentes métodos utilizados por los laboratorios clínicos. En las gráficas de la 6 a la 10 se hace presenta la misma información para las ALT y de la 11 a la 15 se hace lo propio para Fosfatasa Alcalina y de la 16 a la 20 para la LDH.

Tabla 1. Ejemplo de la actividad catalítica y la calidad de la medición de la AST, obtenida con los diferentes métodos, en el ciclo '9710, los otros datos se incluyen en las gráficas.

No. Id.	Método	V.E.	N	PIV
1	IFCC sPPy	58	31	72
2	IFCC cPPy	57	13	56
3	DGKCH	55	20	101
4	Hitachi	58	18	52
5	Beckman	53	29	49
6	Merck	56	35	112
7	Vitros	57	10	41
8	I.L.	52	8	56
9	Chiron	53	10	111
0	Otros	57	22	127

No. Id. es el número de identificación del método
V. E. es el valor o actividad esperada en el suero de un mismo lote
N. es el número de resultados recibidos

Tabla 2. Ejemplo de la actividad catalítica y la calidad de la medición de la ALT, obtenida con los diferentes métodos en el ciclo 9710, los otros datos se incluyen en las gráficas.

No. Id	Método	V.E.	N	PIV
1	IFCC sPPy	35	30	107
2	IFCC cPPy	37	12	136
3	DGKCH	36	19	135
4	Hitachi	38	19	59
5	Beckman	35	29	53
6	Merck	40	34	117
7	Vitros	45	9	129
8	I.L.	31	8	110
9	Chiron	35	8	119
0	Otros	37	22	166

No. Id. es el número de identificación del método
V. E. es el valor o actividad esperada en el suero de un mismo lote
N. es el número de resultados recibidos

Tabla 3. Ejemplo de la actividad catalítica y la calidad de la medición de la ALP, obtenida con los diferentes métodos en el ciclo 9710, los otros datos se incluyen en las gráficas.

No. Id	Método	V.E.	N	PIV
1	IFCC Pnpp	144	19	165
2	PNPP-AMP	145	21	106
3	PNPP-DEA	235	7	146
4	Hitachi	155	17	80
5	Beckman	130	26	99
6	Merck	285	29	105
7	Vitros	131	7	133
8	I.L.	186	7	105
9	Chiron			
0	Otros	178	16	243

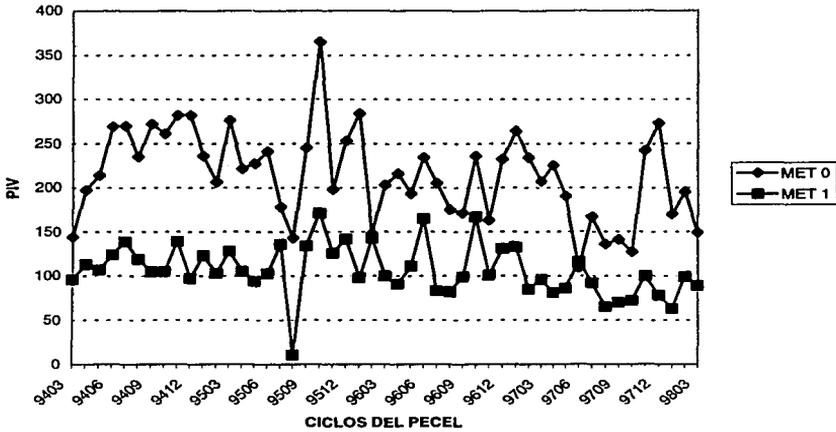
No. Id. es el número de identificación del método
V. E. es el valor o actividad esperada en el suero de un mismo lote
N. es el número de resultados recibidos

Tabla 4. Ejemplo de la actividad catalítica y la calidad de la medición de la LDH, obtenida con los diferentes métodos en el ciclo 9710, los otros datos se incluyen en las gráficas.

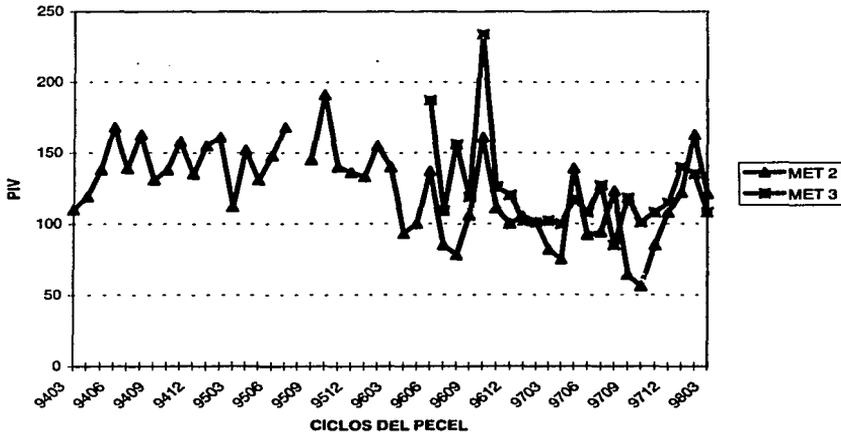
No. Id	Método	V.E.	N	PIV
1	L-P Tris	204	33	94
2	P-L DGKCH	439	14	154
3	P-L SFBC			
4	Hitachi	484	12	74
5	Beckman	198	23	46
6	Merck	457	24	130
7	Vitros	604	7	48
8	I.L.			
9	Chiron			
0	Otros	416	17	281

No. Id. es el número de identificación del método
V. E. es el valor o actividad esperada en el suero de un mismo lote
N. es el número de resultados recibidos

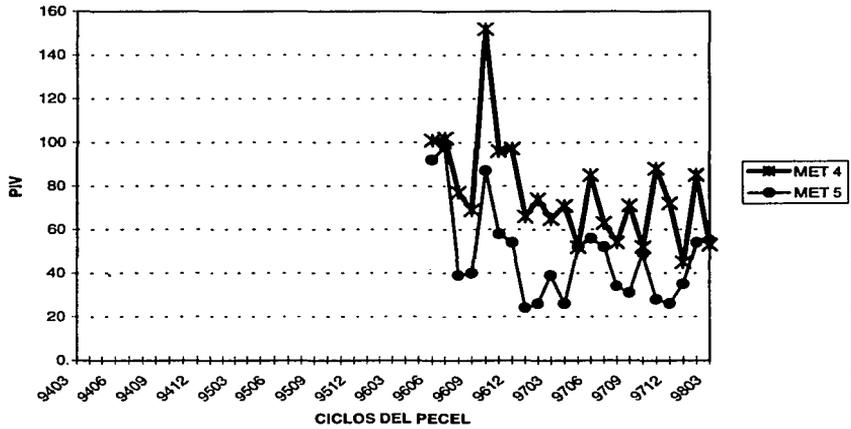
GRAFICA1.COMPORTAMIENTO DEL PIV DE AST (TGO)



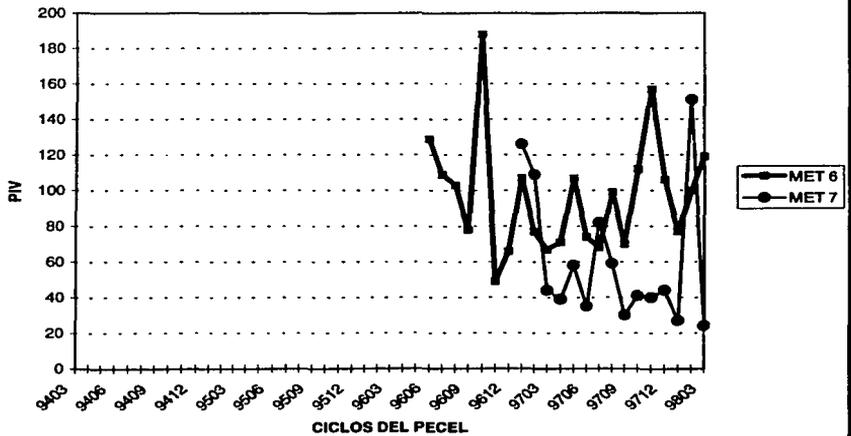
GRAFICA 2.COMPORTAMIENTO DEL PIV DE AST (TGO)



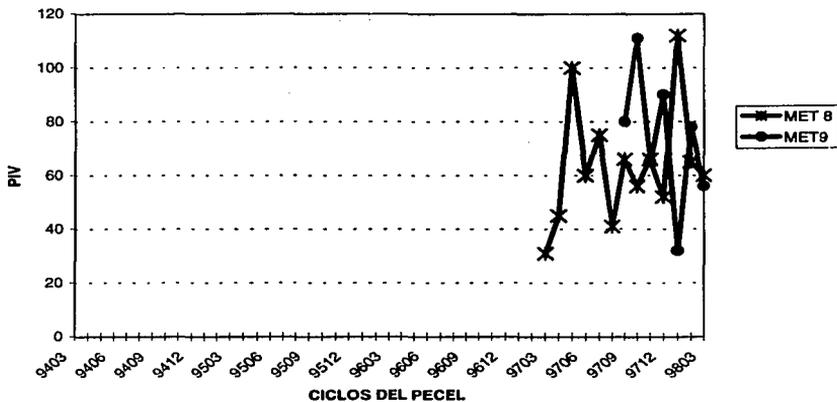
GRAFICA 3. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE AST (TGO)



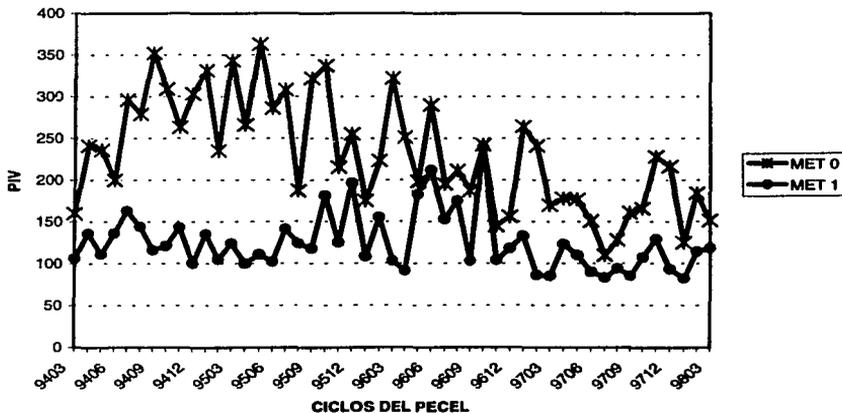
GRAFICA 4 COMPORTAMIENTO DEL PIV DE AST(TGO)



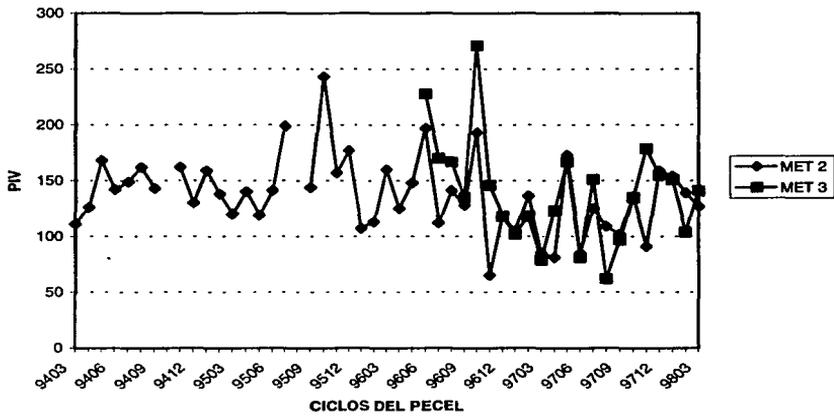
GRAFICA 5. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE AST (TGO)



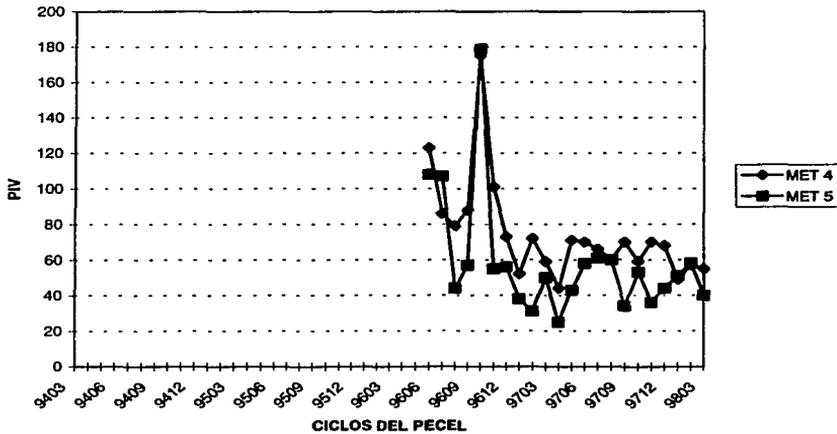
GRAFICA 6. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALT (TGP)



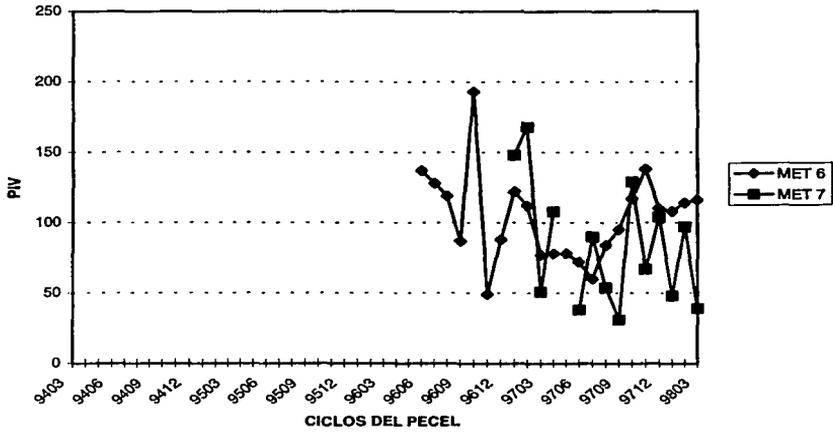
GRAFICA 7. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALT (TGP)



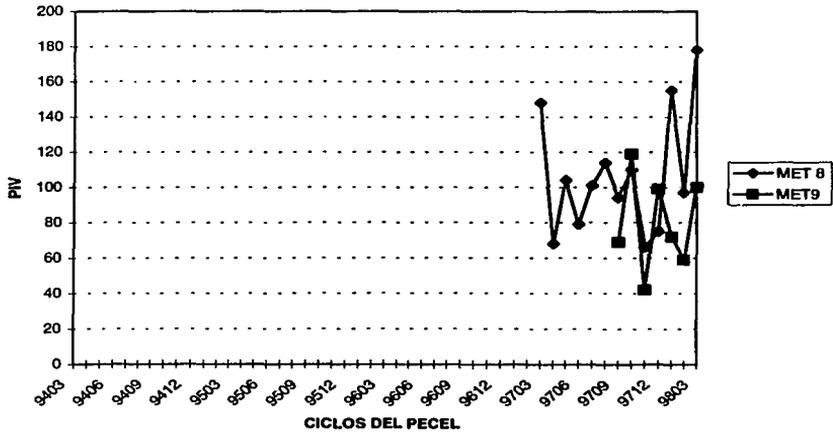
GRAFICA 8. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALT (TGP)



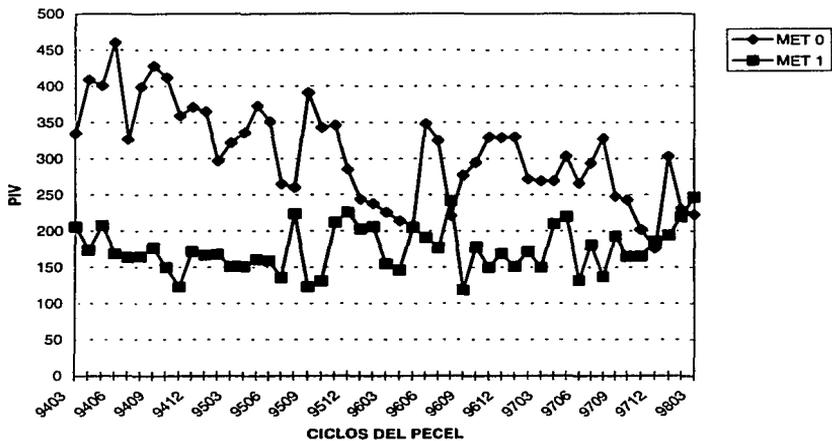
GRAFICA 9. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALT (TGP)



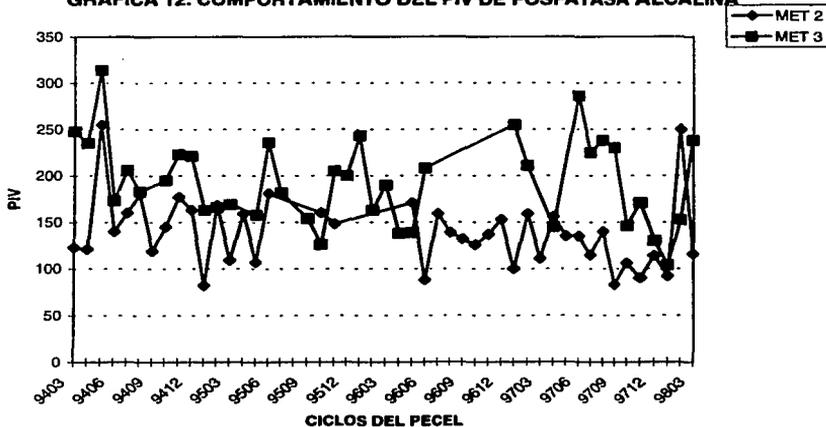
GRAFICA 10. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALT (TGP)



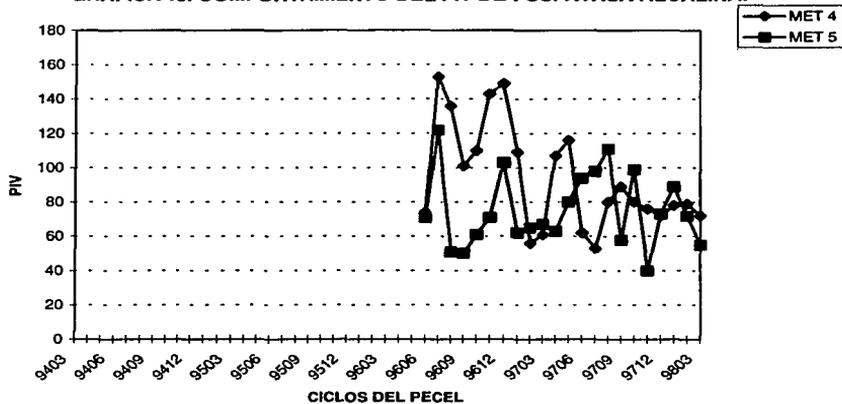
GRAFICA 11. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE ALCALINA



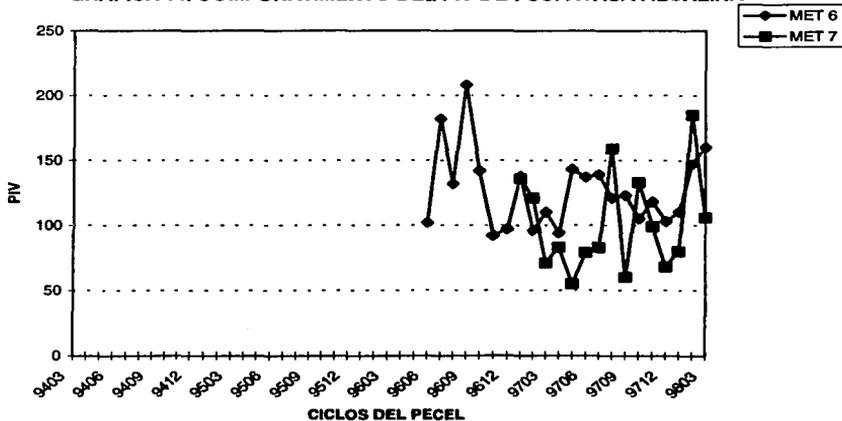
GRAFICA 12. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE FOSFATASA ALCALINA



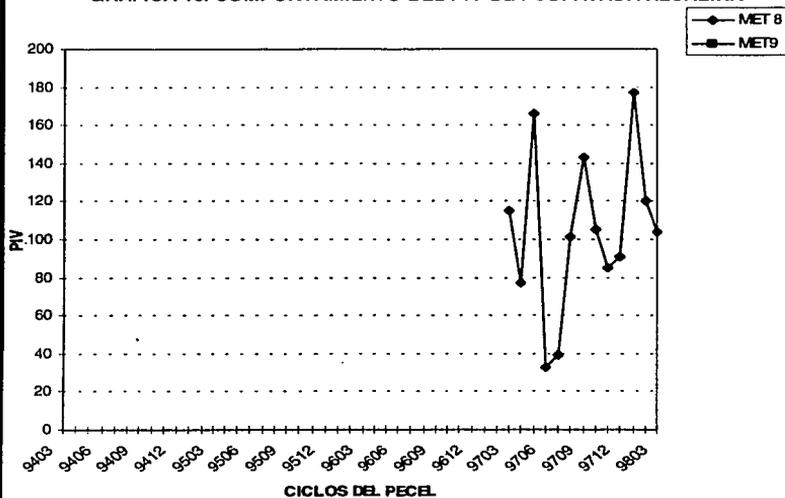
GRAFICA 13. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE FOSFATASA ALCALINA.



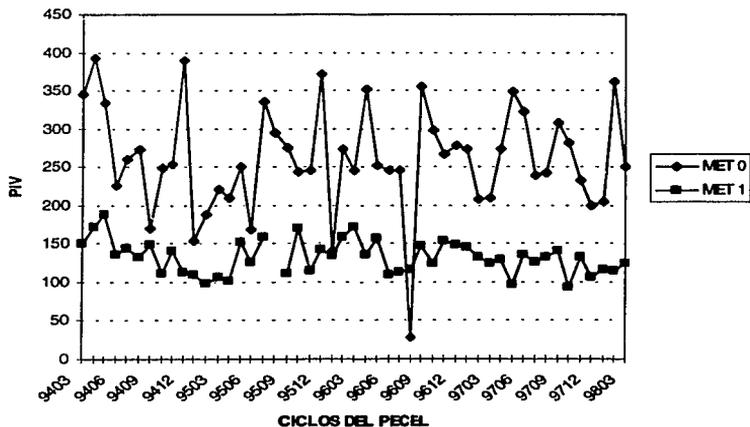
GRAFICA 14. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE FOSFATASA ALCALINA.



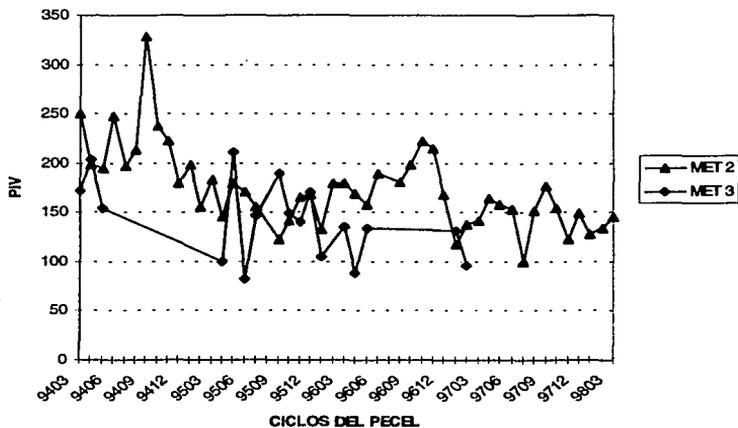
GRAFICA 15. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE FOSFATASA ALCALINA



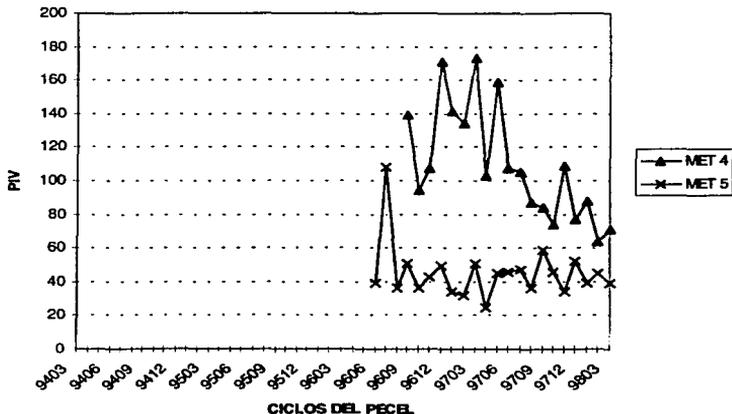
GRAFICA 16. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE LDH



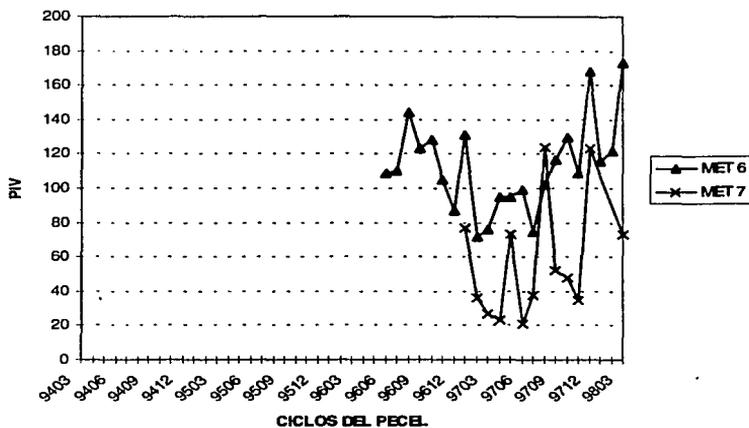
GRAFICA 17. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE LDH



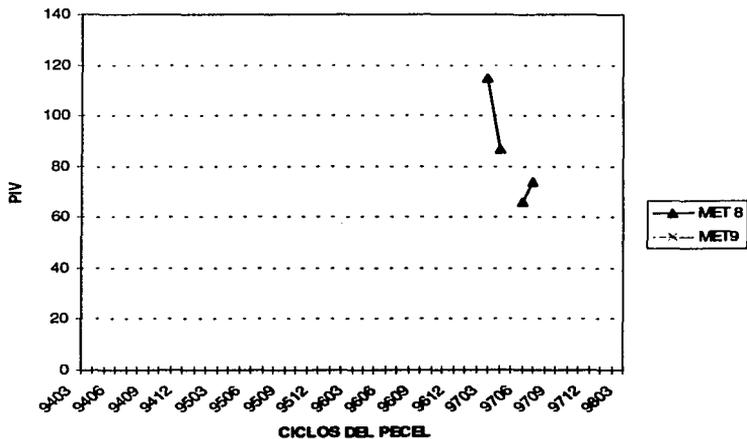
GRAFICA 18. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE LDH



GRAFICA 19. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE LDH



GRAFICA 20. COMPORTAMIENTO DEL PIV DE LDH



Las principales fuentes de variación identificadas en las visitas a los laboratorios y en nuestra interacción con los responsables de los mismos, a lo largo de los 48 meses, se tienen las relacionadas con los instrumentos y con errores del personal, mismas que se resumen a continuación.

FUENTES DE ERROR RELACIONADAS CON LOS INSTRUMENTOS

- Programas de análisis de instrumentos que no coinciden con el programa de análisis adecuado al equipo o como se les llama comúnmente, con las aplicaciones o con los reactivos empleados.
- Traducción incorrecta del software de un instrumento.
- Falta de control de la temperatura de los equipos.
- Arrastre de reactivos en un instrumento.
- Funcionamiento incorrecto de un equipo.
- Mal funcionamiento de pipetas auto y semiautomáticas.

FUENTES DE ERROR RELACIONADAS CON EL PERSONAL

- Uso de aplicaciones de un método diferente al que utilizan.
- Uso de equipos que no controlan la temperatura.
- Desconocimiento de los operadores de los instrumentos, acerca de los fundamentos del funcionamiento del equipo.
- Concentración de los calibradores no actualizadas, con respecto al lote en uso e inversión de dígitos en su captura.
- Reutilización de celdas de lectura que son desechables.
- Falta de verificación periódica de pipetas auto y semiautomáticas.
- Uso de volúmenes inferiores al mínimo requerido en las celdas de lectura.
- Problemas en la hidratación de calibradores y controles.
- Mala calidad del agua para la preparación de reactivos, calibradores y controles.
- Conservación inadecuada de los reactivos, calibradores y controles, además de la falta de registro de los que están en uso.
- Material mal lavado.
- Límites muy amplios en las gráficas de control de calidad.
- Maquillaje de los recursos de control de calidad.
- No se revisan periódicamente las gráficas de control de calidad.

- Falta de archivos de control de calidad.
- Métodos identificados de manera incorrecta para el informe de resultados al PECEL.
- Transcripción incorrecta de resultados que se envían al PECEL.
- Informe de un analito por otro.

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

En las tablas de la 1 a la 4 se puede observar que el promedio del PIV más alto corresponde al método "O" (otros) lo cual era de esperarse, ya que en el mismo se agrupan resultados de métodos no identificados por los laboratorios o poco utilizados. Los resultados que se incluyen en este método no necesariamente reflejan la situación real de la calidad analítica, aunque si pueden ser debidos a la utilización de métodos antiguos u obsoletos, como son los denominados fotométricos para las dos aminotransferasas, también denominados como método de Reitman y Frankel.

Si se observan los valores esperados en las tablas 1 y 2, se puede apreciar que para la AST y la ALT, las diferencias entre los métodos no son tan grandes como sucede con las demás enzimas, por ejemplo en la LDH (tabla4) los valores van de 204 U/L el método 1 a 604 U/L con el método 7, lo cual obedece a que en el primer caso la reacción va de lactato a piruvato y en el otro en sentido opuesto. Es evidente que si un laboratorio identifica incorrectamente su método dará como resultado una evaluación externa errónea, como frecuentemente sucedió en los laboratorios estudiados.

Cabe señalar que aunque los resultados se agrupan en 10 métodos diferentes por ser los que con mayor frecuencia se utilizaban, se identificaron 17 marcas de reactivos diferentes para cada enzima, las cuales aparentemente utilizan el mismo método, pero que presentan pequeñas diferencias ya sea en el pH, en las concentraciones o en la relación entre la muestra y el reactivo, lo cual puede producir variaciones en los resultados. Esto a su vez conduciría a una evaluación externa injusta. De lo anterior surge la necesidad de que en los programas externos se evalúen los resultados no solo de acuerdo al método sino también a la marca. Sin embargo, sería mejor y más congruente aun, la utilización de métodos optimizados, preferentemente por la IFCC por su carácter internacional.

Cabe señalar que se encontraron laboratorios con calidad buena o mala, tanto si utilizan sistemas manuales como automatizados, sin embargo en las tablas de la 1 a la 4 se puede apreciar que el promedio del PIV es mayor en los sistemas manuales (métodos del 1 a 3 y 6) y menor en los equipos automatizados (métodos 4,5 y 7 a 9).

Lo anterior sugiere que se necesita una vigilancia más estrecha en los sistemas manuales, por utilizar instrumentos pequeños y con menos recursos técnicos y de autovigilancia, por ejemplo el no contar con un sistema de refrigeración de reactivos o de control de calidad.

Acerca del comportamiento gráfico del PIV a lo largo de las 48 evaluaciones que se incluyen en este trabajo, cabe hacer notar que en las cuatro enzimas estudiadas y en todos los métodos, se observa claramente un Zig-Zag, que es debido a que cuando el suero es de nivel de concentración normal, la calidad es mejor que cuando es de nivel patológico alto. Esto sugiere que los laboratorios desconocen el límite de la linealidad de su método y en consecuencia no diluyen cuando se rebasó el mismo. En todas las gráficas se observa también que en el primer año y en el segundo, es muy frecuente que las puntuaciones sean mayores y que rebasen los 100 puntos de PIV, mientras que en los últimos dos años aumentó la frecuencia de puntuaciones inferiores a los 100 puntos. Esto sugiere que ha habido una mejoría en el conjunto de los laboratorios.

Del comportamiento gráfico del PIV, el que quizá resulta más satisfactorio, desde el punto de vista de la calidad, es sin duda el que se observa en la gráfica 18, ya que la LDH con el método 4 presenta una mejoría substancial en las últimas 10 evaluaciones y resalta también la excelente calidad alcanzada con el método 5, ya que el PIV está por debajo de los 60 puntos prácticamente todo el tiempo.

Se han identificado fuentes de variación en los laboratorios que pueden afectar en mayor o menor grado la calidad analítica. Esto se relaciona estrechamente con el hecho de que en la mayoría de los laboratorios clínicos mexicanos no se tiene un programa de control de calidad interno, ni realizan auditorias de calidad como sucede en otros países.

De las fuentes de variación identificadas y que fueron agrupadas de acuerdo con su relación con los instrumentos o con el personal, cabe destacar que fueron estas últimas las de mayor frecuencia y se señalan a continuación algunos de los aspectos más relevantes:

- Los fotómetros de un modelo tienen un defecto de diseño. Regulan la temperatura de la celda de lectura por medio de

flujo de agua proveniente de un baño maría, en el cual se demostró que el agua debe estar 3°C por arriba de la temperatura deseada en la celda de reacción, ya que el agua se enfría al pasar por las mangueras. En el mismo sistema es evidente que el flujo de agua no debe estar bloqueado por sales.

- Las instrucciones que un proveedor proporciona para la utilización de sus reactivos en un equipo automatizado (aplicación) debería haber sido probadas exhaustivamente, para que sean utilizadas con éxito y el operador del equipo debería seguir las al pie de la letra.
- El hecho de haber encontrado errores en las instrucciones o en su programación en los instrumentos, pone de manifiesto deficiencias en los profesionales que adaptan las técnicas de un equipo a otro de un sistema manual a uno automatizado, igualmente señala la falta de capacitación del personal que utiliza los instrumentos. Lo aquí expuesto es resultado en parte, de la carencia de recursos en las instituciones educativas de nuestro país como el no contar con equipos automatizados y no incluir el tema de automatización en los planes de estudio.
- Para el diseño o adaptación de reactivos a un instrumento debe tomarse en cuenta que en los métodos optimizados para la medición de enzimas se ha establecido la relación de muestra/reactivo más adecuada y que por lo tanto no debe alterarse. También que la absortividad molar de los cromóforos y los factores de los métodos optimizados siempre se señalan para celdas de 1 cm de paso de luz y que debe corregirse si se utilizan celdas de otra medida, considerando lo que a continuación se señala. Los factores que se utilizan para el cálculo de la actividad enzimática se establecen con base a la absortividad molar del compuesto a medir (a), el tamaño de la celda (b) y el factor de dilución, con la fórmula:

$$\text{Factor} = 1/a \times 1/b \times V_f/V_i$$

Por ejemplo, para la AST y la ALT, que utilizan un sistema de enzimas acoplado que lee la desaparición de NADH, cuya absortividad (a) es de 6.22×10^{-3} , si se utiliza celda de 1 cm y volúmenes de muestra y reactivo de 25 y 250 μL , respectivamente, entonces el factor será de -1746, independientemente del equipo y marca de reactivos

utilizados, siempre que se mida el incremento de la absorbancia por minuto.

- Los defectos en la traducción del Inglés al Español, puede conducir a errores importantes, por ejemplo en un instrumento el término "lag time", fue traducido como "tiempo de incubación". Al respecto, hay que recordar que en los métodos directos (el compuesto que se mide es un sustrato que desaparece o el producto que aparece en la misma reacción) no hay tiempo de espera (lag time) mientras que en métodos indirectos o acoplados (donde el producto a medir aparece después de 2 o más reacciones) puede haber un tiempo de espera hasta de varios minutos como en el caso de CK, las lecturas para el cálculo de la actividad se hacen después del tiempo de espera. Así, el tiempo de incubación incluye al tiempo de espera y de lectura.
- Frecuentemente se desconoce que la actividad de las enzimas cambia en una proporción aproximada de 10% por cada grado centígrado, en consecuencia no se vigila la temperatura de las celdas de reacción de los instrumentos.
- En varios laboratorios, las personas que utilizan los equipos desconocen los fundamentos de los mismos, lo que dificulta la detección de fallas y su corrección. Olvidan que los instrumentos automatizados trabajan bajo los mismos fundamentos de la fotometría, que los equipos manuales y deben conocer las características de los automatizados como el tamaño de las celdas, los volúmenes mínimos de muestra, reactivo y de lectura que se necesitan, las longitudes de onda en las que leen y las temperaturas que pueden manejar.
- En algunos laboratorios reducen los volúmenes de reactivos, para bajar costos, sin tomar en cuenta que:
 - a) se debe mantener la proporción muestra/reactivo de los instructivos, ya que así es como se ha probado que funcionan correctamente,
 - b) en sistemas manuales la variabilidad aumenta al ser menor el volumen medido y
 - c) debe considerarse el volumen mínimo de lectura de los fotómetros, ya que cuando el menisco queda en el rayo de luz, la lectura llega a ser hasta del doble de la real, en consecuencia, el "efecto menisco" puede ser causante de graves errores.
- En algunos laboratorios utilizan jeringas o pipetas graduadas terminales para la hidratación de calibradores y controles, sin considerar que para que el control de calidad

proporcione datos reales, es necesario utilizar pipetas volumétricas y de ser posible con calibración certificada (grado "A").

- Un problema común fue que las micropipetas ya sea semiautomáticas o automáticas, no se usan correctamente y no se verifica su funcionamiento, situación relacionada quizá con la carencia de estos instrumentos en la mayoría de las instituciones educativas.
- De la mayor importancia resultó el hecho de que un alto porcentaje del personal desconoce los fundamentos básicos del control de calidad.
- Errores que podrían parecer tan simples como la incorrecta transcripción de las concentraciones de los componentes del multicalibrador o la falta de actualización de las mismas al cambiar lote, producirán fallas en la calibración, lo cual afectará considerablemente la medición tanto de controles como de pacientes.
- Aún en los equipos de química seca, tecnología de vanguardia, es igualmente importante que la temperatura para las mediciones enzimáticas sea la adecuada, por lo cual debe evitarse que las laminillas de reactivos se usen inmediatamente después de tomarlas del refrigerador.
- El hecho de que en lugar de buscar la causa de variación y corregirla, se alteren datos de las gráficas del CCI para aparentar que no hay fallas, afecta evidentemente los resultados de pacientes y en consecuencia al diagnóstico clínico, produciendo además incongruencias entre el CCI y el CCE. Cabe mencionar que con relación a esto, los equipos más actualizados se han diseñado de manera tal que impiden la modificación de resultados de los controles.
- Una observación general e importante, es que es más fácil corregir cualquier problema, cuando el responsable y/o el dueño del laboratorio se interesa en la calidad, contribuyendo a que se cuente con los recursos humanos y materiales óptimos. Se señala lo anterior por su relación por ejemplo con la reutilización de materiales desechables como celdas de lectura y puntas para micropipetas que son una fuente de imprecisión que se presenta con frecuencia.

6.0 CONCLUSIONES.

- Es necesario promover la utilización de los métodos optimizados en los laboratorios clínicos mexicanos, preferentemente los establecidos por la IFCC, por su carácter internacional.
- Se puede tener buena o mala calidad tanto en sistemas manuales como automatizados.
- El promedio del PIV fue mayor en los primeros dos años que en los dos siguientes, lo que señala que la calidad ha mejorado en los laboratorios y que es de utilidad la participación en programas externos de evaluación.
- Los problemas en la calidad se relacionan en primer lugar con el personal, en segundo con los equipos y por último con los reactivos y métodos utilizados.
- Gran parte de los problemas observados son debidos a la carencia de programas de control de calidad interno
- La calidad es mejor cuando el jefe o dueño del laboratorio participa en los programas de garantía de la calidad.
- La evaluación externa de la calidad permite identificar problemas comunes, buscar soluciones y en consecuencia mejorarla.
- Para llevar a cabo las mediciones enzimáticas con métodos modernos se requiere que los laboratorios clínicos y los de enseñanza de las instituciones de educación, cuenten con instrumentos y equipos que reúnan las características necesarias para tal fin, como celdas termorreguladas, ancho de banda pequeño, digitales y con la capacidad de lectura a 340 nm.
- Es importante que los laboratorios tengan programas de mantenimiento preventivo para sus equipos y que los lleven a cabo permanentemente.
- De vital importancia resulta que se cuente también con programas continuos de capacitación para todo el personal.
- En los laboratorios clínicos como en toda empresa, debe involucrarse a la totalidad del personal, incluyendo a los directivos técnicos y administrativos, en las actividades relacionadas con el control de calidad.
- Se insiste en la necesidad de que cada laboratorio cuente con un programa permanente de control de calidad interno y que participe en al menos un programa de control de calidad externo.

7.0 BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Alva ESI, Benito MC, Cabañas CEM, Pizano F. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios I . Diagnóstico del funcionamiento de fotómetros. *Laborat-acta*, 1991. 3:17-19 .
- 2.-Alva ESI, Benito MC, Guerrero R, Gomez ML, Salcedo R. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos II. Resultados de los seis meses primeros ciclos. *Laborat-acta*, 1991. 3:21-28.
- 3.-Alva ESI, Cabañas CEM, Curiel P, Valles de Bourges V. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos V. El estado del arte y la calidad analítica. *Laborat-acta*, 1992. 4:115-120.
- 4.-Alva ESI, Curiel P, Cabañas CEM, Fuentes ML, González MA, Valles de Bourges V. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos VI. Análisis de los procesos observados. *Laborat-acta*, 1992. 4:158-162.
- 5.-Alva ESI, Fuentes ML, Valles de Bourges V, Romero A, Lara M, Oliva BA. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos XI. Resultados de cuatro años. *Laborat-acta*, 1994. 6:131-136.
- 6.-Alva ESI, Fuentes ML, Lara M, Sánchez RM. Programa de evaluación de la calidad entre laboratoriosXVI. Resultados de seis años en la sección de química clínica. *Laborat-acta*, 1997. 9:49-54.
- 7.-Alva ESI, Fuentes ML, Cabañas CEM, Sánchez RM. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios XVII. La calidad en química clínica, dentro de límites. *Laborat-acta*, 1998. 10:31-36.
- 8.-Barra R. Círculos de calidad en operación. Ed. Calypso. México, D.F: 1986. 1-2.
- 9.-Benito MC, Alva ESI, Guerrero R, Gómez ML, Salcedo R, Cabañas EM. Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios clínicos III. Estudio del efecto de la calibración sobre la calidad analítica. *Laborat-acta*, 1991. 3:19-24.
- 10.-Bergmeyer HU, Horder m, Rej R, IFCC Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for ALT. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986, 24(7):25.
- 11.- Bergmeyer HU, Horder m, Rej R, IFCC Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for AST. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986, 24(7): 85-86.

- 12.-Bowers GN, Bergmeyer HU, Horder M, Moss DW, IFCC Committee on standards, Expert Panel on Enzymes. Approved recommendation (1978) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 1. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. Clin Chim Acta 1979, 98(1-2): 163F-174F.
- 13.-Brambila CE, Reynoso VV, Fuentes ML, Alva ESI: Programa de evaluación de la calidad entre laboratorios VIII: Estudio de la participación en el PECEL y la calidad analítica. Laborat-acta, 1993. 4:49.
- 14.-Curiel P, Fuentes LM, Cabañas EM, Lara M, Alva SI, Valles de Bourges V, González MA, Romero A. Programa de evaluación entre laboratorios VII. Resumen de resultados de dos años. Laborat-acta, 1993.5:37-42.
- 15.-Chaufournier RL, St Andre C. Total quality management in academic health center. Qual.Prog.1993. 63-66.
- 16.-Chesney E, Dickenson J, Lawrence A, Talmanis C. Improving health care on a tight budget. Qual. Prog. 1993,25-28.
- 17.-Dols JL, Van Zanten AP. Clinical implications of differences between two recommended procedures for determination of aspartate aminotransferase. Clin Chem 1983,29(3):523-6.
- 18.-Ertingshausen G, Amsellem-Winzelberg L, Richert JF, Davids R. Optimized method for measuring aspartate aminotransferase activity with CentrifChem Analyzer, with automatic preincubation of serum. Clin Chem 1978,24(7):1147-9.
- 19.-Franck PFH, Steen G, Lombarts AJPF, Souverijn JHM, Wermeskerken RKA. Multicenter harmonization of common enzyme results by fresh patient-pool sera. Clin Chem 1998, 44(3):614-21.
- 20.-Goldenberg DM, Remtulla MA, Lusting V. The diagnostic accuracy of three recommended methods for serum aspartate aminotransferase assays in patients suspected of myocardial infarction. Clin Biochem 1998, 21(5):323-28.
- 21.-Handorf CR. Assurig quality in laboratory testing at the point of care. Clin Chem Acta. 1997.260:207-216.
- 22.-Hohnadel DC: Enzymes. En Clinical chemistry, 2ª edición, Kaplan LA, Pesce AJ, The C:V. Mosbyn Company, St. Louis, 1989;766-786.
- 23.-Howanitz PJ, Tetrault GA, Steidel SJ. Clinical laboratory quality control a costly process now out of control. Clin Chem. Acta. 1997.260:163-174.

- 24.-Johnson PJ. Role of the standard "liver function test" in current clinical practice. *Ann. Clin. Biochem.* 1989,26:461-463.
- 25.-Jung K, Grutzmann KD. Comparative determination of aminotransferase activities in serum with so-called "optimised" methods. *Clin Chem Acta* 1977, 81(3):229-304.
- 26.-Kachmar JF: Enzimas. En *Química clínica moderna*, 1ª edición, Tietz NW, Nueva editorial interamericana, México,1972;372-490.
- 27.-Kaplan LA, Pesce AJ, *Clinical chemistry*, 2ª edición, The C.V. MosbyCompany, St. Louis, 1989; 899-937.
- 28.-Kotani K, Maekawa M, Kanno T. Reestimation of aspartate amino transferase/alanine amino transferase ratio based on JSCC consensus method. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1994, 91(2):154-61.
- 29.-Lamb EJ, Browne M, John WG, Price CP. Alkaline phosphatase measurement in the UK by AMP-buffered methods: an appraisal of current practice. *Ann Clin Biochem* 1998, 35(1):120-7.
- 30.-Larios GJJ. *Hacia un modelo de calidad*. Ed. Iberoamericana. México; D.F 1989.3-6.
- 31.-Lehninger AL, *Bioquímica*, 2ª edición, Ediciones Omega S.A, Barcelona, 1980;1074-79.
- 32.- Lehninger AL, *Bioquímica*, 2ª edición, Ediciones Omega S.A, Barcelona, 1980b;270-71.
- 33.-León RS. Reflexiones sobre la calidad en el laboratorio clínico., *Hitos de Cienc. Econ. Admvas.*1997, 6:20-22.
- 34.-Lessinger JM, Ferard G, Grafmeyer D, Labbe D, Maire I, Schiele F, Vassault A. Usefulness of reference materials in calibration of enzyme activities. *Eur J. Clin Biochem* 1995, 33(11):859-64.
- 35.-López DA, Williams RM, Miehke J, Mazana J. *ENZIMAS la fuente de la vida*. Ed. Edikamen. Barcelona, 1995,294-295.
- 36.-Loría A, Salas R. Evaluación de sistemas de pipeteo II. Precisión y exactitud de vertidores de presión. *Rev de Invest Clin* 1990, 42(2):157-160.
- 37.-Lott JA, Tholen DW, Massion CG. Proficiency testing of enzymes. Charting the way toward standarization. *Arch Pathol Lab Med* 1988, 112(4):392-8.

- 38.-Lustig V, Papanastasiou-Diamandis A, Golberg DM. Evaluation of commercially formulated AST and ALT activity determinations by the Scandinavian Committee on Enzymes and IFCC methods as modified for use with automated enzyme analysers. Clin Biochem 1988, 21(5):283-90.
- 39.-Lynch MJ, Métodos de laboratorio, 2a edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1972;329-55.
- 40.-Mauck JC: Enzimología Clínica. En Gradwohl-Métodos y diagnósticos del laboratorio clínico, 8ª edición, Sonnenwirth AC, Jarrett L, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1983;278-94.
- 41.-Niño HV: Garantía de Calidad en el laboratorio clínico, 1ª edición, Ed. Panamericana, Colombia,1993;183.
- 42.-Okorodudu AO, Pelletier PR, Valcour AA, Bowers GN, McComb RB. Evaluation of the IFCC reference method for alanine aminotransferase: spurious blank ALT activity due to contamination of D-alanine, and recommendations for a correction. Clin Chem.1989, 35(1):153-6.
- 43.-Ross JW, Miller WG. Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods and reference methods. Arch Pathol Lab Med 1998,122(7):587-608.
- 44.-Ruelas E. Calidad total en el Sector Salud, conceptos e historia.1996. 30-33.
- 45.-Sanders NR. Health care organizations can learn from the experiences of others. Qual.Prog. 1997. 47-49.
- 46.-Schiele F, Muller J, Colinet E, Siets G, Arzoglou P, Brettschneider H, Calam DH, Ceriotti F, Ferard G, Frei J. Interlaboratory study of the IFCC method for alanine aminotransferase performed with use of a partly purified reference material. Clin Chem 1992, 38(12):2365-71.
- 47.-Scorza C. Perspectiva del modelo de calidad de atención médica en una institución de tercer nivel (INP). Acta Pediatr.Mex. 1997.18(3);101-102.
- 48.-Secretaría de Salud, Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos, Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997. Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos: Diario Oficial de la Federación.1998, Tomo DXLIII 4:45-50.
- 49.-Shaw DV, Day DO, Slavinskas E. Learnig from mistkes. Qual.Prog. 1995.45-48.

- 50.-Shaw LM, Stromme JH, London JL, Theodorsen L, Federación Internacional de Química Clínica, Comité Científico, Sección Analítica, Panel de Expertos en Enzimas; Documento de IFCC. Etapa 2, Borrador 2, 1983-1. Métodos IFCC para la medición de enzimas. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 1987.XVIII (3):515-35.
- 51.-Theodorsen I. Dry reagent technology. Kodak Ektachem 700XR in clinical enzymology. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1993. 215:101-11.
- 52.-Tietz NW, Support of the diagnosis of pancreatitis by enzyme test-old problems, new techniques. Clin Chim Acta 1997,257:85-98.
- 53.-Vanderlinde RE, Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. Ann Clin Lab Sci 1986, 16(2):79-93.
- 54.-Witte DL, Van Ness SA, Angstadt DS, Penell JB. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? . Clin. Chem. 1997,43:1352-1356.
- 55.-Zimmerman HJ, Henry JB: Enzimología clínica. En Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio, tomo 1, 8ª edición, Henry JB, Salvat Editores S. A, México, 1991,313-350.
- 56.-IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Guidelines to the evaluation of drug effects in clinical chemistry. The basic concepts. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1989,195:5-6.
- 57.-Koedman JC, Steentjes GM, Bulthuis S, Schmidt E, Klauke R. Production and certification of secondary enzyme reference materials (ERMS).Part 1: Preparation of the sera and some of their properties. Clin Chem 1986a; 32(10):1901-5.

8.0 APÉNDICE

8.1 ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
5' N	5-nucleotidasa
a	absortividad molar
A	absorbancia
ALP	fosfatasa alcalina
ALT	alanino amino transferasa
AMBC	Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica
AST o ASAT	aspartato amino transferasa
b	tamaño de la celda
BM	Boehringer Mannheim
CAP	Colegio Americano de Patólogos
CCE	control de calidad externa
CCI	control de calidad interno
CTC	control total de la calidad
CV	coeficiente de variación
CVS	coeficiente de variación seleccionado
DGKCH	Sociedad Alemana de Química Clínica
EC	Comisión de Enzimas de la IFCC
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
JSCC	Sociedad Japonesa de Química Clínica
LDH	deshidrogenasa láctica
LDH1-5	isoenzimas de la deshidrogenasa láctica
LDH-L	medición de actividad de LDH utilizando lactato como sustrato
LDH-P	medición de actividad de LDH utilizando piruvato como sustrato
NAD	nicotin-adenin-dinucleótido
NADH	nicotin-adenin-dinucleótido reducido
NBC	Sociedad Holandesa de Química Clínica
PECEL	Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios
PIV	puntuación del índice de varianza
SEQC	Sociedad Española de Química Clínica
SFBC	Sociedad Francesa de Bioquímica Clínica
SCE	Comité Escandinavo de Enzimas
SI	Sistema Internacional de Unidades
TLC	Tratado de Libre Comercio
U o UI	Unidad Internacional de actividad enzimática
UK	Reino Unido