



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Herramientas de control de calidad en química
clínica: Bases y fundamentos para conducir a
un nivel de calidad Seis Sigma.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA
DIAGNÓSTICA**

P R E S E N T A:

EVERARDO URIEL PÉREZ ESCALONA

**ASESORA:
QFB MARÍA DE LOURDES GALVÁN RUIZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Herramientas de control de calidad en química clínica: Bases y fundamentos para conducir a un nivel de calidad Seis Sigma.

Que presenta el pasante: **Everardo Uriel Pérez Escalona**

Con número de cuenta: 309278148 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Diciembre de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en E. Fernando Flores Benítez	
VOCAL	M. en C. Idalia Carmen Ávila Miyazawa	
SECRETARIO	Q.F.B. Ma. de Lourdes Galván Ruíz	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga.

Dedicatoria:

A mis padres, Everardo e Isabel, porque todo lo que he podido aprender en la vida ha sido por ellos.

A mis abuelos, porque con ellos comenzó la formación del deber y responsabilidad que nos han inculcado a dos generaciones.

A Marisol, porque estuvo a mi lado gran parte de este camino y siempre conté con su apoyo incondicional.

A mis amigos, compañeros y colegas, porque nos acompañamos en el camino, convivimos y vivimos a lo largo de casi cinco años.

A mis maestros y profesores, porque desde el primero hasta mi último día en la facultad compartieron su experiencia y conocimientos con toda la paciencia del mundo y de la mejor forma posible.

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
• Generalidades del laboratorio clínico.....	6
• Antecedentes del control de calidad.....	8
Marco teórico.....	11
• El control de calidad en el laboratorio.....	11
• Modelo seis sigma.....	13
Objetivo.....	14
Metodología.....	14
Capítulo I: El control de calidad en química clínica.....	15
• Procedimientos de control en química clínica.....	23
• Control de calidad interno.....	23
○ Gráfica de Levey-Jennings.....	27
○ Reglas de Westgard.....	29
○ Métodos de análisis y de corrección del control de calidad.....	31
• Control de calidad externo.....	34
○ Programas externos de la calidad.....	35
○ Métodos de análisis del control externo de calidad.....	36
Capítulo II: Planificación del control de calidad.....	40
• Planear.....	40
• Ejecutar.....	43
• Controlar.....	44
• Actuar.....	46
Capítulo III: Medición del error dentro del laboratorio.....	49
• Errores relacionados con la fase analítica.....	50
• Variables controlables y no controlables.....	55
• Error total permitido.....	59
• Incertidumbre.....	60
Capítulo IV: Seis Sigma en el laboratorio de química clínica.....	64
• Estadística de la Sigma.....	66
• Medición de la sigma.....	68
• Seguimiento del control.....	69
Conclusiones.....	74
Anexos.....	75
Referencias.....	82

Resumen:

La calidad es un concepto que ha ido evolucionando desde muy temprano en la historia de la humanidad, el control de la calidad ha tomado más fuerza desde inicios del siglo pasado sobre todo en las industrias de producción masiva. En el laboratorio clínico la preocupación por la calidad de los estudios ha existido desde un inicio, sin embargo fue hasta la segunda mitad del siglo pasado cuando se comienza a establecer una metodología para tener el procedimiento de análisis bajo control. La metodología Sigma actualmente es una forma de medir el desempeño de producción con lo cual se busca reducir el número de defectos al mínimo, en la industria la cantidad de defectos aceptables es de 3.4 defectos por millón (Seis Sigma), mientras que para el laboratorio clínico actualmente son aceptables 66,807 defectos por millón (Tres Sigma).

Existen dos tipos de control de calidad en el laboratorio clínico: Control de Calidad Interno (CCI) y Control de Calidad Externo (CCE), con los que mediante métodos estadísticos se estiman la precisión y exactitud de un método, respectivamente.

La medición de la Sigma integra los datos estadísticos obtenidos de ambos controles para conocer el nivel de calidad con el que se trabaja, comparando estos datos contra los requerimientos de calidad establecidos para cada analito por el "Clinical Laboratory Improvement Amendments" (CLIA). Para alcanzar este nivel de calidad, la estandarización de todos los procesos del laboratorio es necesaria, y esto se podría lograr utilizando el ciclo Deming: Planear, Ejecutar, Controlar y Actuar; esto mejora los procesos mediante una mejor organización para aplicar la mejora continua y cumplir en lo mejor posible en la entrega de resultados de laboratorio confiables y con un alto significado diagnóstico.

Introducción:

Generalidades del laboratorio clínico

El laboratorio clínico es un establecimiento público, social o privado, legalmente establecido, independiente o ligado a otro establecimiento para la atención médica de pacientes hospitalizados o ambulatorios, que tenga como finalidad realizar análisis físicos, químicos o biológicos de diversos componentes y productos del cuerpo humano (NOM-007-SSA3-2011), y que persigue objetivos específicos dentro del área como son: servir de apoyo a los médicos para confirmar o descartar un diagnóstico, apoyar decisiones sobre el tratamiento de los pacientes, dar seguimiento a una terapia, detectar la enfermedad mediante el descubrimiento del caso y/o haciendo una búsqueda, entre otros. (Bernard J. 2007)

Debido a la necesidad de tener controlados los procedimientos que se llevan a cabo dentro de un laboratorio clínico, se han dividido en tres fases, tal y como lo menciona la norma ISO 15189 desde su primera versión en 2003. Estas fases ayudan a la clasificación de los procesos de análisis de la muestra biológica, desde el momento en que el paciente entra al laboratorio hasta que recibe sus resultados, éstas fases son: preanalítica, analítica y postanalítica.

La fase preanalítica comienza desde que una persona solicita algún estudio de laboratorio y acompaña a todos los procesos que ocurren a continuación, tales como: las indicaciones y/o requisitos que se le dan al paciente para la recolección de la muestra, la recopilación de información del paciente (datos personales, diagnóstico y tratamiento previo y actual, etc.), la preparación del paciente para la obtención de la muestra biológica, la obtención y transporte de la misma, y cualquier preparación que ésta requiera hasta antes de ser analizada. La fase preanalítica es decisiva ya que un error en las indicaciones al paciente, una mala toma de muestra o un manejo erróneo de ésta puede afectar o destruir los componentes o propiedades a analizar, y de esta forma invalidar el resultado.

La fase analítica engloba de manera general a todos los procesos de observación y medición de las muestras desde que se reciben y hasta antes de elaborar el informe de resultados. También incluye la validación de un método (de ser requerida) y el control de calidad, ya que será necesario que cada analito o prueba se encuentre dentro de los límites de control para poder emitir un resultado. Hay que tener en cuenta que el error en la fase analítica debe ser mínimo por ser considerado uno de los detractores de la calidad en el laboratorio clínico, no obstante se ha comprobado que dichos errores han disminuido notoriamente en los últimos años, debido a los sistemas de gestión de calidad implementados y en parte a las nuevas tecnologías usadas en el laboratorio.

Finalmente, la fase postanalítica incluye la revisión del formato e informe final de resultados, también se revisan los datos personales y clínicos disponibles del paciente para evitar confusión de resultados, y se almacenan las muestras de acuerdo a la normatividad aplicable, se registran los resultados en las bitácoras correspondientes y se emite un reporte final, el cual será entregado al paciente y de esta forma concluirá el procedimiento del laboratorio clínico. (ISO 15189:2012). De manera ideal, el analista clínico debe tener una fluida comunicación con el médico solicitante para poder intercambiar información si se requiere, especialmente para corroborar posibles datos incoherentes con la clínica del paciente y aquellos datos que arrojen información de urgencia vital.

Las fases preanalítica y postanalítica forman parte de lo que se denomina parte extra-analítica de las pruebas, ya que se han incluido menos en el control de calidad, mientras que se ha invertido la mayor parte de los recursos en control de la fase analítica (Fernández C., et al. 2003). Esto no significa que pierdan importancia, por el contrario, son una parte crucial en el análisis y si no se llevan a cabo de manera correcta pueden alterar de igual forma el resultado.

El presente trabajo se enfoca en el control de calidad de la fase analítica en el área de Química Clínica, más específicamente en los analitos más rutinarios: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triacilglicéridos, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubinas, proteínas totales,

albúmina, deshidrogenasa láctica, sodio, potasio, cloro, magnesio, fósforo, hierro, calcio, creatinfosfocinasa, fosfatasa alcalina, amilasa, lipasa, colesterol de alta densidad y colesterol de baja densidad.

Antecedentes del Control de Calidad

El concepto de calidad puede tener muchas interpretaciones, son los diferentes enfoques los que le van a dar un significado diferente ya que se trata de algo subjetivo y cada persona puede tener una idea de lo que es la calidad. Por ejemplo, el usuario de un producto o servicio va a definir la calidad de éste por el desempeño de la función que debe cumplir; no así por parte del fabricante, el cual va a definir la calidad como la conformidad con las especificaciones de su producto o servicio. (Evans J., Lindsay W. 2015)

Si se toma la definición de calidad de un fabricante o prestador de un servicio, entonces el control de calidad es precisamente la intención de cumplir siempre con los requisitos o especificaciones establecidas. Esto tiene un origen tan antiguo como el comercio (Fernández., 2005) e incluso se podría ir más atrás en la historia, ya que se encontraron evidencias de mediciones e inspecciones en la realización de pinturas egipcias. A su vez, el Imperio Chino tenía designado todo un departamento con la responsabilidad de asegurar la calidad en la producción de utensilios, carretas, algodón y seda; su sistema ya era muy eficiente y cuando se encontraba un producto que no era adecuado, trataban de evaluar todo su proceso para encontrar la causa de la falla. En Europa los primeros registros de la calidad se tienen durante la edad media en la producción de artesanías, incluso existían gremios formados por los maestros artesanos los cuales se encargaban de capacitar a nuevos artesanos para que pudieran fabricar su producto con la mejor calidad posible. (Evans J., Lindsay W. 2015)

Poco a poco fue evolucionando la industria con el paso de los años y fue con la revolución industrial que todo comenzó a cambiar ya que comenzó la producción en masa y con ello vinieron nuevos retos para la calidad. A principios del Siglo XX,

se creó el concepto de Gestión Científica, el cual habla de una estandarización del conocimiento que se debe tener para controlar mejor el trabajo, es decir, la dirección de una empresa tenía que conocer perfectamente el proceso de producción para poner a las personas más adecuadas a realizar ciertos trabajos y de esta manera mejorar la eficiencia. Posteriormente Henry Ford introdujo innovaciones a su forma de producción de una manera similar a la Gestión Científica, con la diferencia de capacitar a una persona para hacer una tarea simple y específica dentro de una línea de producción, con ello se invertía poco tiempo en la capacitación del trabajador y así éste podía ser reemplazado de manera más rápida de ser necesario. (Gómez F. 2003)

En los años 30's del siglo pasado, Walter Shewhart descubre el uso de la estadística para desarrollar el concepto de análisis estadístico para el control de calidad en las industrias, todo esto a raíz de la baja calidad que tenían los productos debido al comienzo de la producción en masa. Fue a Schewart a quien se le dio el crédito de elaborar los primeros gráficos de control, que desde entonces sirven para identificar los problemas en los procesos de producción y asegurar la consistencia del resultado.

Más adelante, en la segunda guerra mundial, W. E. Deming, J. M. Juran y H. Dodge crean una serie de normas y métodos para mejorar la calidad en la industria del armamento. Posteriormente cada uno de ellos publicarían por su parte nuevos conceptos de la calidad: Deming creó el ciclo PECA (Planear, Ejecutar, Controlar y Actuar) que se podría definir como una simplificación del método científico para la mejora de los procesos, además otro de sus mayores aportes fue la filosofía Deming, que consistía en una serie de 14 principios básicos para lograr la excelencia en la calidad. Juran por su parte introduce los conceptos de calidad de diseño y la trilogía: planificación, control y mejora de la calidad; él propuso que la calidad debía observarse desde las perspectivas interna y externa de una empresa. (Fernández C., et al. 2003).

Durante la segunda mitad del Siglo XX, la filosofía japonesa de la calidad predomina en occidente, siendo Kaoru Ishikawa su mayor expositor. Él define al

control de calidad como un procedimiento integral para la producción y/o prestación de un servicio con una eficacia del coste y utilidad óptimas, y la satisfacción de los clientes (Ishikawa., 1989). Partiendo de esta definición se comienza a poner más atención en la calidad como una parte integral para una empresa y fue Armand Feigenbaum quien utiliza por primera vez el término de la gestión integral de la calidad TQM (Total Quality Management, por sus siglas en inglés) o control de la calidad total (CCT), dice que todas las partes de una empresa, desde la alta dirección hasta los trabajadores, deben trabajar juntos, todos ellos deben empeñarse en crear sistemas que faciliten la cooperación y mejora de la calidad, e incluso se incluyen dentro de éstos sistemas a proveedores y clientes. (Gómez F. 2003)

También en la segunda mitad del Siglo XX se crea la organización internacional de normalización (ISO), que es probablemente la organización más importante a nivel internacional de estandarización (o normalización) ya que desde su creación ha emitido más de 20,000 normas de referencia para todos los sectores de producción. En 1987 se crea la serie de normas ISO 9000, que establecen un sistema de gestión de calidad, así como los requerimientos para el aseguramiento de la calidad de un producto o servicio, dichas normas se actualizan constantemente y pueden ser aplicadas en cualquier giro empresarial, incluyendo el laboratorio clínico.

Marco teórico:

Control de calidad en el laboratorio

La satisfacción por la actuación del laboratorio se consigue mediante la garantía de calidad (o control de calidad), que ordena las máximas contribuciones para el beneficio de los pacientes. (Bernard J. 2007)

La calidad en el laboratorio clínico comienza alrededor de 1950 cuando dos patólogos: S. Levey y E. R. Jennings introdujeron los sistemas de control de calidad a los laboratorios clínicos empezando simplemente por trabajar las muestras por duplicado con lo que obtenían una medición de la precisión con una variación considerable debido a las diferencias de un paciente a otro. Esto rápidamente fue mejorado por Henry y Segalove en 1952 con el uso de un “pool” de muestras y realizando una medición en lugar de dos, que es más o menos como se lleva a cabo el control de calidad actualmente, fueron ellos también los que adaptaron los gráficos de control de Shewhart al control de un solo analito y son los que hoy conocemos como gráficos de Levey-Jennings. Más adelante, en los años 1960's, comienza la automatización del laboratorio y con ella la producción de sueros control a nivel industrial, con lo que mejora considerablemente la calidad y confiabilidad de los estudios. (Westgard., 2011)

En Estados Unidos a finales de los años 70's el Dr. James Westgard publica una serie de reglas que establecían los criterios de rechazo de los valores obtenidos para el control de calidad en química clínica. También fue Westgard y colaboradores quienes a finales de los años 80's introducen el control de calidad total (CCT) aplicado al laboratorio clínico, con ello se obtuvieron grandes resultados en la optimización del desempeño, estabilidad y precisión de las pruebas. (Westgard J., 2011)

En México la historia del control de calidad en el laboratorio se formaliza en los años 90's como un requerimiento obligatorio a través de la NOM-166-SSA1-1997, la cual menciona en los puntos 9.1, 9.2 y 9.3, que un laboratorio debe llevar a

cabo pruebas de control para todas los análisis realizados. De manera internacional es en el año de 1999 en que se crea la norma ISO 17025 que habla de los requisitos de competencia de “laboratorios de ensayos y calibración”; y en el año 2003 finalmente se crea la ISO 15189, que es la norma internacional específica de laboratorio clínico que habla de los requerimientos de calidad y competencia. (Fernández C. 2005)

El control de calidad dentro del laboratorio clínico consiste en la utilización de materiales de control (Sueros o muestras control) y tratamiento estadístico de los resultados usados para el seguimiento y evaluación de los procedimientos analíticos realizados en las muestras de los pacientes. Si los valores obtenidos del suero control se encuentran dentro de los intervalos de aceptación, entonces se valida que los resultados emitidos durante esa jornada laboral son confiables, de lo contrario será necesaria la calibración del equipo empleado o algún ajuste a la metodología.

Los procedimientos de control de calidad funcionan detectando los errores analíticos, idealmente se debe detectar cualquier error que pueda invalidar la utilidad médica de los resultados de laboratorio.

El control de calidad se puede clasificar en dos tipos:

- El control de calidad interno (CCI), que se lleva a cabo dentro del mismo laboratorio y que, por lo tanto, evalúa la precisión.
- El control de calidad externo (CCE), que se realiza por medio de una institución u organización ajena al laboratorio y que evalúa la exactitud.

Llevar a cabo un control de calidad en un proceso implica que no solo se realice de forma regular, sino que también se analice para poder tomar acciones correctivas (si se requiere) para mantener dicho proceso bajo control. Actualmente la norma nacional NOM-007-SSA3-2011 y la norma internacional ISO 15189:2012, establecen en sus requisitos la realización de ambos tipos de control en todos los laboratorios clínicos.

Modelo Seis Sigma

De las herramientas utilizadas dentro del control de calidad, el Modelo Seis Sigma (o Six Sigma) es una de las más completas y exigentes, ya que se basa en la medida de la variabilidad de un proceso en términos de desviación o “defectos” por millón, es decir, es uno de los estándares más exigentes del control de calidad y representa un alto grado de concordancia entre datos a un nivel interlaboratorio. El valor seis sigma ideal implica que la variabilidad de un proceso debe caber 6 veces dentro del límite aceptable preestablecido y es el equivalente a 3.4 defectos por millón.

En el laboratorio clínico se comenzó a implementar a finales de los años 1990's con muy buenos resultados, teniendo como objetivo principal integrar el sistema de calidad bajo las mismos requerimientos, lo que posteriormente se podría traducir en mejoras de rendimiento de reactivos, reducción de costos de los estudios y resultados más confiables; pero uno de los aspectos más importantes de la integración de éste modelo es que la medición de la sigma puede convertir al control de calidad en una ciencia más cuantitativa. (Westgard J. 2011)

Las ventajas de utilizar un modelo seis sigma son dos principalmente: la primera es la reducción de costos excesivos ocasionados por una baja calidad, ya que reduciendo el número de equivocaciones se puede reducir el número de repeticiones (Gómez F. 2003), lo que en química clínica se traduce en el ahorro de reactivo y una menor variabilidad de los resultados; la segunda se encuentra más enfocada al renombre de un laboratorio, ya que seis sigma es una herramienta que impulsa a cualquier empresa a situarse en los niveles de estándar mundial; lo que implicaría, además del reconocimiento del laboratorio clínico, una mayor tranquilidad y confianza de los pacientes al momento de obtener los resultados de sus análisis clínicos.

Objetivo general:

- Presentar una guía de control de calidad mediante la organización, recopilación y unificación de los conceptos básicos y actuales necesarios para conducir a un nivel de calidad seis sigma en química clínica.

Metodología:

- Se realizó investigación bibliográfica y hemerográfica. Se consultaron artículos y bases de datos en sitios web. Se recopiló información adquirida a través de experiencia laboral, cursos y conferencias.

Capítulo I: El control de calidad en química clínica

Al hablar de calidad en el laboratorio clínico es necesario mencionar que ésta se puede dividir con base en las diferentes fases de análisis, y a pesar de que el presente trabajo se centra únicamente en la fase analítica, no se puede omitir la importancia de los procedimientos o cuidados previos al análisis de una muestra clínica.

Para que una muestra clínica llegue a ser analizada ésta debe ser apta, es decir, debe cumplir una serie de requisitos. La calidad de un análisis clínico comienza realmente desde una correcta solicitud de estudios por parte del clínico y una buena comunicación del personal de salud con el paciente para dar a conocer las indicaciones previas a la recolección de la muestra, por ejemplo: en las indicaciones para química clínica se requiere de guardar ayuno de 12 horas ya que algunos analitos pueden estar elevados hasta 9 horas después de la ingesta de alimentos (como los triglicéridos y colesterol, por ejemplo); y un ayuno de más de 12 horas puede provocar la elevación de bilirrubinas y disminución de la albúmina y glucosa (Narayanan S., 2000). Así mismo es recomendable siempre reafirmar las indicaciones dadas al paciente, además de verbalmente, por escrito para evitar confusión a la hora de presentarse a la toma de muestra.

Una vez que el paciente cumple con los requisitos para el análisis, una buena obtención de muestra es fundamental para asegurar la calidad del estudio. En este aspecto se debe cuidar inclusive la correcta elección del material para la toma de muestra ya que actualmente existen tubos preparados con diferentes aditivos, cada uno con una función diferente, con los que se puede recolectar la muestra. Para seleccionar correctamente uno o varios de estos tubos se deben considerar qué analitos se van a analizar y qué componente sanguíneo se va a utilizar de acuerdo al método de las pruebas que se van a realizar. Una vez seleccionado el material, se debe realizar una correcta obtención de sangre venosa, cuidando siempre que los datos del paciente sean correctos y que durante la manipulación de la muestra ésta no resulte contaminada, derramada o extraviada.

La toma de muestra sanguínea se realiza por venopunción de una de las venas cefálica, basilica o media, en el pliegue del antebrazo en un sitio en donde no haya alguna lesión al momento de realizar la punción (Figura 1). El procedimiento es el siguiente:

1. Elegir el material: Se prefiere utilizar el sistema de extracción al vacío para los estudios de laboratorio ya que éste evita la manipulación directa de la sangre. Se requiere del kit completo para éste sistema (Aguja, adaptador y tubos con código de colores en relación al aditivo que contienen), una gasa o torunda de algodón con alcohol etílico al 70%, una gasa o torunda seca, una ligadura para colocar un torniquete, guantes, cubrebocas, etiquetas, bolígrafo o plumón indeleble, bolsas y recipientes adecuados para el desecho de residuos peligrosos biológico infecciosos (Bote rojo rígido para punzocortantes y bolsa roja para material empapado en sangre).
2. Identificación y preparación del paciente: Se debe de asegurar que la identidad del paciente sea la misma indicada en las etiquetas y al mismo tiempo que las etiquetas contengan los estudios requeridos en la solicitud médica. La preparación del paciente incluye la explicación del procedimiento y obtención del consentimiento del paciente para realizar la venopunción, también es importante preguntar si tiene alguna fobia o si ha presentado desmayos en punciones anteriores, esto para preparar al flebotomista para cualquier situación que pueda surgir durante el procedimiento.
3. Elección del lugar: Se tiene que localizar la vena ideal por medio de palpación con el dedo índice y/o medio y se elegirá aquella que sea de tamaño adecuado, palpable o visible y derecha. Se deberá evitar puncionar en desvíos venosos y sitios cercanos a nervios y arterias (principalmente debajo de la vena basilica). Idealmente no se debe aplicar el torniquete sin embargo muchas veces resulta útil para resaltar las venas del paciente, éste se coloca de 4 a 5 cm por encima de la zona de venopunción. Una vez colocado el torniquete no deben de pasar más de 1 minuto antes de la obtención de la muestra ya que esto aumenta la probabilidad de que

algunos analitos se aumenten su concentración como las proteínas, por ejemplo.

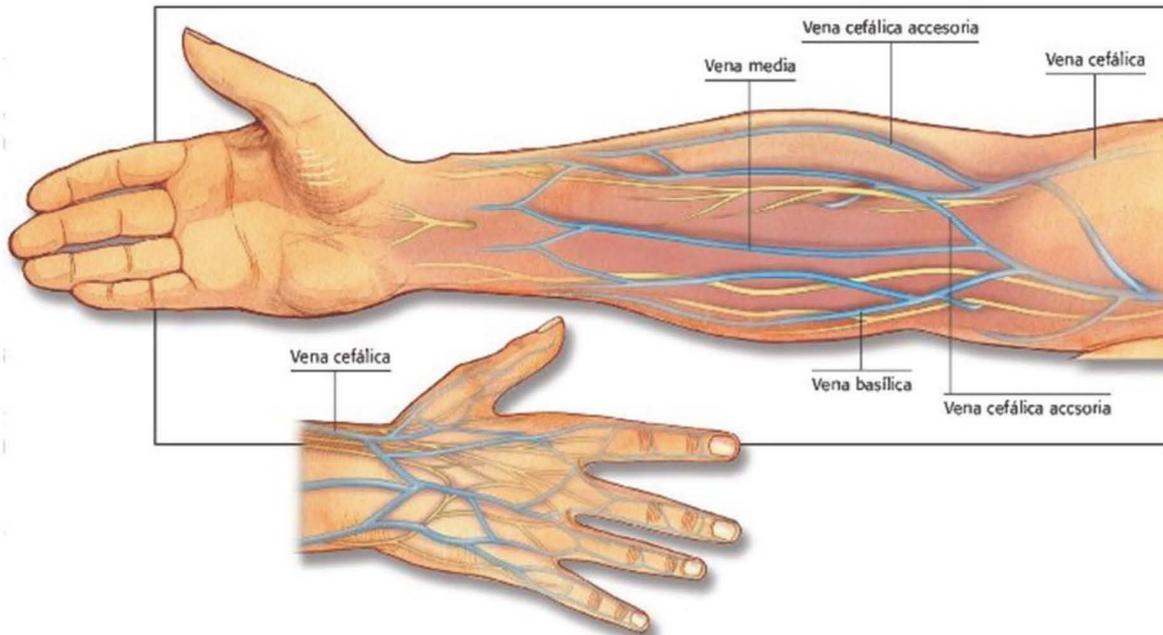


Figura 1. Venas ideales para la obtención sanguínea.

4. Asepsia de la zona: Una vez identificada la vena a puncionar, el flebotomista se debe colocar guantes estériles de tamaño adecuado. La asepsia de la zona de venopunción se realiza con una gasa o torunda con alcohol etílico al 70% comenzando en el centro de la zona y procediendo radialmente hacia fuera cubriendo aproximadamente 2 cm. Se deja secar la zona y una vez hecho esto ya no se puede volver a tocar el lugar desinfectado, de lo contrario debe repetirse todo este punto.
5. Extracción de sangre: Se sujeta firmemente el brazo del paciente y se punciona la vena elegida con el bisel de la aguja hacia arriba en un ángulo de 30° o menos y se coloca el tubo de llenado al vacío en el adaptador. El orden de llenado de los tubos con diferentes aditivos también es importante ya que algunos componentes sanguíneos pueden estar más concentrados al inicio o al final de la venopunción, generalmente éste sería: Frasco para hemocultivo, tubo con Citrato Sódico, tubo sin aditivo o con gel de separación, , tubo con heparina, tubo con EDTA, tubo con fluoruro, otros tubos.

6. Al momento de obtener la sangre en el primer tubo, se retira el torniquete y se procede al llenado de los tubos correspondientes.
7. Al finalizar la extracción se retira la aguja y se hace presión en el sitio de punción con una gasa limpia o una torunda seca de algodón. (OMS, 2010)

Todos los tubos contienen diferentes aditivos, por lo que una vez que son llenados con la muestra del paciente deben mezclarse por inversión. Es recomendable que por cuestiones de calidad, cada laboratorio estandarice la cantidad de veces que se debe invertir cada tubo diferente, basándose en las especificaciones del fabricante de los tubos. (Tabla 1)

Tabla 1. Tubos con diferentes aditivos y ejemplos de uso. (BD Vacutainer®)

Color del tapón	Aditivo	Estudios que se pueden realizar	Inversiones
	Citrato de Sodio	Pruebas de Coagulación (Tiempos de coagulación, fibrinógeno, agregación plaquetaria.)	4 veces
	Gel Separador	Química Clínica, Serología	5 veces
	Activador de la coagulación	Química Clínica, Serología, Banco de Sangre	8 veces
	Gel Separador y Trombina	Química Clínica (Obtención rápida de suero)	6 veces
	Heparina de Litio/Sodio	Química Clínica (plasma), Hematología, Biología Molecular.	8 veces
	EDTA _K ₂	Hematología, Banco de Sangre	8 veces
	EDTA _K ₂ , Gel Separador	Biología Molecular	8 veces
	Oxalato de Potasio/Fluoruro	Química Clínica (Lactato y Glucosa)	8 veces

Antes de entrar a la fase analítica, se debe asegurar que una muestra de química clínica sea centrifugada, tan pronto como se forme el coágulo dentro del tubo de recolección, a 3500 RPM por 10 minutos y conservada bajo condiciones adecuadas: temperatura ambiente si son procesadas dentro de las primeras 2 horas y de 4 a 8°C si se procesan en un mayor lapso, protegidas de la luz y correctamente selladas hasta su análisis, el no cumplir con estas condiciones puede provocar que los analitos fotosensibles (como las bilirrubinas) o termolábiles (como las enzimas y proteínas) se desnaturalicen. (Vaught J., Henderson M. 2011) Los diferentes elementos de la química sanguínea tienen un tiempo de vida medio diferente, lo cuál será un factor a considerar en su conservación. (Tabla 2)

Tabla 2. Condiciones de conservación y estabilidad de los analitos de la química clínica de rutina.
(Biosystems®)

Elemento	Temperatura de Conservación	Tiempo de Estabilidad
Ácido Úrico	2 – 8°C	7 días
Alanina Aminotrasferasa (ALT/TGP)	2 – 8°C	7 días
Albúmina	2 – 8°C	3 días
Amilasa	2 – 8°C	1 Mes
Aspartato aminotransferasa (AST/TGO)	2 – 8°C	7 días
Bilirrubinas	2 – 8°C	2 días
Calcio	2 – 8°C	10 días
Cloro	2 – 8°C	7 días
Colesterol Total	2 – 8°C	7 días
Colesterol de Baja Densidad (C-LDL)	2 – 8°C	7 días
Colesterol de Alta Densidad (C-HDL)	2 – 8°C	7 días
Creatinfosfocinasa Total (CPK-T)	2 – 8°C	7 días

Creatinina	2 – 8°C	24 horas
Fosfatasa Alcalina	2 – 8°C	7 días
Fósforo	2 – 8°C	7 días
Glucosa	2 – 8°C	5 días
Hierro	2 – 8°C	7 días
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	2 – 8°C	7 días
Lipasa	2 – 8°C	5 días
Magnesio	2 – 8°C	10 días
Potasio	2 – 8°C	7 días
Proteínas Totales	2 – 8°C	8 días
Sodio	2 – 8°C	7 días
Triglicéridos	2 – 8°C	5 días
Urea	2 – 8°C	7 días

Iniciando la fase analítica, el personal a cargo del proceso de las muestras (analista) debe estar calificado para llevar a cabo un correcto análisis, el factor humano es una pieza fundamental en esta fase, tanto para la adecuada operación de los equipos como para la toma de decisiones que pueden llevar a un diagnóstico correcto. Así mismo, el analista debe revisar todos los equipos e instrumentos antes de iniciar el proceso (Espectrofotómetros de luz visible, UV o infrarrojo; turbidímetros, equipos semi-automatizados y automatizados), éstos deben cumplir con su programa de mantenimientos, estar calibrados y encontrarse en las condiciones óptimas de funcionamiento de acuerdo a las especificaciones del manual de cada uno (Rango de temperatura operable, voltaje, humedad relativa, estado de la lámpara y los filtros de longitud de onda, etc.), generalmente todos los equipos de laboratorio especifican y explican en su manual de operación los mantenimientos que se deben realizar diario, semanal, mensual y anual; preventivo y correctivo. Una vez que los equipos de medición se encuentran listos para su operación, se tiene que determinar su competencia y desempeño analítico por medio del control de calidad. (Dharan M. 1982)

Un laboratorio clínico no puede garantizar una buena calidad por contar con los instrumentos más avanzados, buenas metodologías, los reactivos más caros y los patrones más estables. Sin el análisis del control de calidad no siempre es posible detectar los problemas de los análisis a menos que los resultados lleguen a ser en su mayoría erróneos.

Actualmente, la metodología más aceptada y también la más utilizada para llevar a cabo la medición del control de calidad en química clínica, es mediante el uso de sueros control, que son sustancias de concentraciones conocidas, que debe tener características similares a una muestra biológica, por ello el material utilizado para la fabricación de sueros control es el suero humano. Existen tres niveles de sueros control: Bajo, Normal y Alto; como lo indica el nombre de cada uno, contienen concentraciones diferentes de todos los analitos y sirven para monitorear el comportamiento y desempeño de las mediciones en esos rangos de concentraciones.

Por lo general, los sueros control son fabricados por una industria especializada, esto supone grandes ventajas ya que estos han sido probados, se encuentran estandarizados y cuentan con una carta control elaborada, no obstante, esta no es la única forma de contar con sueros control. Debido a la necesidad de disminuir costos, la OMS publicó desde hace ya algún tiempo un protocolo para la elaboración de sueros control “caseros” que pueden ser aplicados para llevar a cabo la medición de la calidad en química clínica, de esta manera prácticamente cualquier laboratorio puede llevarla a cabo (Fernández C. 2005). El protocolo “Preparation of stabilized liquid quality control serum to be used in clinical chemistry” se elaboró en 1986 y es referente de cómo preparar un suero control dentro de un laboratorio convencional, actualmente se pueden encontrar diversos protocolos modificados y actualizados que derivan de este mismo, algunos de ellos elaborados por las mismas casas comerciales que fabrican los sueros control.

Procedimientos de control en química clínica

A diferencia de diversas industrias, en el laboratorio clínico el producto final no es precisamente algo físico, sino un resultado numérico. Finalmente el paciente, como cliente final, no puede apreciar por sí mismo hasta qué punto se trata de un resultado confiable y discernir cuando éste lo puede llevar a una mala decisión clínica. Es por eso que más que una herramienta de ayuda para el laboratorio, el control de calidad es una obligación y una responsabilidad que va implícita en el resultado final. Llevar a cabo el control de calidad en química clínica significa calcular principalmente dos estimadores acerca de la corrida analítica: precisión y exactitud.

Por la forma en la que se evalúa el control de calidad se puede clasificar en dos tipos: Control de Calidad Interno (CCI) y Control de Calidad Externo (CCE) y ambos van a ayudar a calcular cada uno de los estimadores antes mencionados. El control interno sirve para obtener un coeficiente de variación (%CV), es decir, el grado de precisión; mientras que del control externo se obtiene un porcentaje de Sesgo, Desvío Relativo Porcentual (DRP) o "Bias", es decir, el grado de exactitud (Gómez R., et al. 2015). La forma de obtener cada uno de estos estimadores se explicará más adelante, en el Capítulo III.

Control de calidad interno

Como su nombre lo dice, el control de calidad interno, o control de calidad intralaboratorio, es aquel que se lleva a cabo de forma rutinaria y es exclusivo de cada laboratorio, siempre tiene que realizarse en paralelo con las muestras de la corrida analítica ya que debe medirse bajo las mismas condiciones. Su propósito es evaluar el desempeño del sistema de medición para liberar los resultados de la corrida analítica, esto permite detectar desvíos y variabilidad del sistema analítico y así poder tomar acciones preventivas o correctivas. (Gómez R., et al. 2015) Por disposiciones oficiales es necesario que un laboratorio clínico lleve a cabo en su rutina el control de calidad interno. La NOM-007-SSA3-2011 en el punto 7.1 dice

que todo laboratorio clínico dentro del territorio mexicano “Deberá aplicar un programa de control interno de la calidad para todos los estudios de laboratorio que realizan”. De forma internacional la ISO 15189:2012 en el punto 5.6.2.1 establece que “El laboratorio deberá diseñar procedimientos de control de calidad (internos) que verifiquen el cumplimiento de la calidad deseada de los resultados”.

La medición de un control se fundamenta en que durante una corrida analítica lo que le ocurre a una muestra, le ocurre a las demás; cuando se observan resultados que se aproximan bastante a los requisitos de calidad establecidos, se concluye que los resultados de las muestras de pacientes son fiables y se puede proceder a realizar el informe final.

Al evaluar la precisión del equipo durante una corrida analítica, se demuestra una práctica normalizada y consistente, es decir, qué tan grande es el grado de dispersión de un mismo resultado. (Fernández C. 2005). El ejemplo más claro acerca de esta medición puede ser ilustrado con un tiro al blanco: en una serie de tiros las flechas se encuentran distribuidas por toda la diana, entonces se dice que no hay precisión (Figura 2). En una segunda serie de tiros vemos que esta vez las flechas se encuentran muy próximas las unas a las otras, se dice entonces que hay precisión, aunque no necesariamente exactitud (Figura 3).

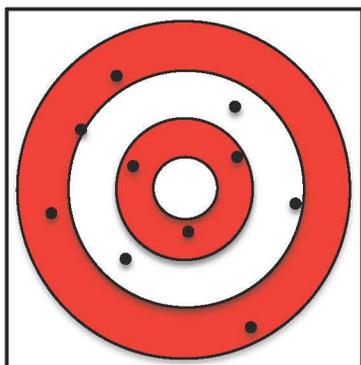


Figura 2. Sin precisión

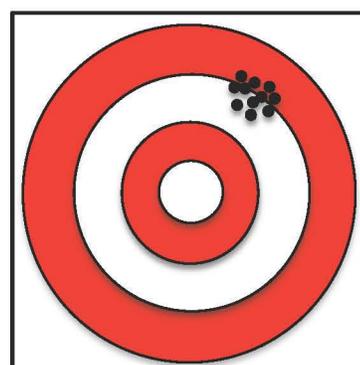


Figura 3. Precisión

La forma habitual de evaluar la precisión en el control de calidad es mediante cálculos que involucran tres parámetros estadísticos principalmente: la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Al procesar una misma muestra más de una vez, lo ideal sería que se obtuviera siempre el mismo valor, sin embargo esto rara vez ocurre en el análisis cuantitativo, es por eso que usando la estadística se busca descubrir la naturaleza de estas diferencias y la distribución de los resultados alrededor de un valor central (media).

La media es la localización del centro de una distribución, también se denomina media aritmética o promedio. Ésta se define matemáticamente como la suma de todas las observaciones dividida por el número de mediciones:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_n}{n}$$

Muchas veces ocurre que en una serie de datos, algunos pueden coincidir con la media y otros pueden tener una ligera desviación. Para saber exactamente cuál es la dispersión de esos datos se debe calcular la desviación estándar, en estadística se utiliza muy frecuentemente la varianza, que es la suma de los cuadrados de las diferencias dividido por el número de observaciones menos uno; sin embargo en el laboratorio clínico el concepto de desviación estándar es más importante. La desviación estándar puede ser poblacional o muestral, la desviación poblacional se refiere a la dispersión de los datos recolectados de una población entera, mientras que la desviación muestral se refiere a la dispersión de los datos de una muestra aleatoria de una población cuando se tienen menos de 30 datos. En el laboratorio clínico y en investigaciones científicas suele utilizarse la desviación estándar muestral, por ejemplo: en química clínica se busca conocer la dispersión de todos los datos obtenidos durante el análisis de las muestras y no sólo de los valores obtenidos de los controles. (Dawson B., Trapp R. 1999) Las desviaciones estándar poblacional o muestral pueden calcularse fácilmente con cualquier calculadora científica, computadora o con las siguientes fórmulas:

Desviación estándar muestral (n menor a 30):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Desviación estándar poblacional (n mayor o igual a 30):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{\mu})^2}{N}}$$

La desviación estándar suele representarse con la letra griega σ (sigma), su utilidad se puede observar gráficamente con una campana de distribución normal, o campana de Gauss, en donde se observa gráficamente la distribución de los datos, en la parte central de la campana se encuentran concentrados la mayor parte de estos datos, que serán cercanos a la media, y a medida que se acercan a los bordes, el número de datos disminuye. Por lo tanto se puede deducir que si la desviación estándar es más pequeña, la campana será más estrecha y alta y, por el contrario, si la desviación estándar tiene un valor elevado, la campana será más ancha y menos alta (Figura 4). La realización de estos cálculos para cada control resulta la base de la elaboración de la gráfica de Levey-Jennings.

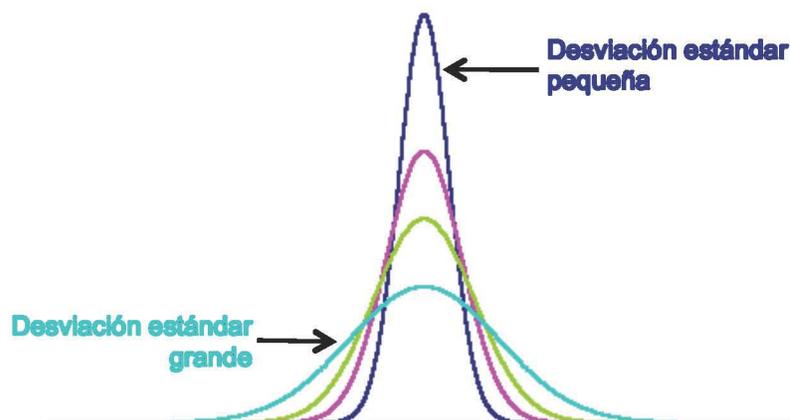


Figura 4. Campana de Gauss con distribución normal de datos y diferentes desviaciones estándar.

Gráfica de Levey-Jennings

La gráfica de Levey-Jennings, o carta de control de Levey-Jennings, es una representación gráfica de los resultados de los controles para un analito. Se grafican secuencialmente el tiempo en el eje X, y el resultado de la medición en el eje Y expresado en las unidades de medición del analito y delimitado por los números de desviaciones estándar. Para construir una carta control se requiere de 20 a 30 mediciones de un mismo suero control para poder realizar los cálculos de la media y la desviación estándar utilizando la fórmula de la media y la desviación estándar muestral vistas anteriormente. Una vez obtenidos estos cálculos se va a construir un plano cartesiano de dos ejes positivos: el eje X se divide en 30 puntos correspondientes a los días de un mes, es decir que se realizará por lo menos una medición al día de un mismo control. En el centro del eje Y se coloca la media calculada, los valores siguientes se calculan sumando y restando una, dos y tres veces la desviación estándar, señalando en el valor correspondiente cada número de desviaciones (Figura 5).

En el caso de utilizar sueros control comerciales, se colocará la media y la desviación estándar que ya se encuentran calculadas dentro de su *inserto*. En el caso de utilizar sueros control caseros se tendrá que calcular su respectiva media y desviación estándar. A continuación se describirá paso a paso la construcción de una gráfica de Levey-Jennings, ésta puede realizarse manualmente en una hoja milimétrica o en una hoja de cálculo de Excel®.

Se realizó la medición de un control alto de glucosa durante 20 días consecutivos, obteniéndose los siguientes resultados:

1) 187 mg/dL	6) 190 mg/dL	11) 189 mg/dL	16) 190 mg/dL
2) 190 mg/dL	7) 187 mg/dL	12) 191 mg/dL	17) 188 mg/dL
3) 188 mg/dL	8) 185 mg/dL	13) 187 mg/dL	18) 186 mg/dL
4) 183 mg/dL	9) 185 mg/dL	14) 184 mg/dL	19) 185 mg/dL
5) 189 mg/dL	10) 188 mg/dL	15) 188 mg/dL	20) 189 mg/dL

Se calcula la media y desviación estándar utilizando fórmulas en Excel® o con una calculadora científica:

Media = 187.6

Desviación estándar (SD): 2.21

Una vez teniendo estos valores se calculan los rangos de aceptación y rechazo de los controles, éstos se obtienen sumando y restando una, dos y tres desviaciones estándar a la media, por ejemplo: la media calculada fue de 187.6 mg/dL y la desviación estándar de 2.21 mg/dL, los valores de los rangos serían:

$$187.6 - (1 \times 2.21) = 185.4$$

$$187.6 - (2 \times 2.21) = 183.2$$

$$187.6 - (3 \times 2.21) = 180.9$$

$$187.6 + (1 \times 2.21) = 189.8$$

$$187.6 + (2 \times 2.21) = 192.0$$

$$187.6 + (3 \times 2.21) = 194.7$$

Éstos rangos serán los que delimiten y midan la dispersión de los resultados del control, permitiendo analizar el comportamiento de los datos para tomar acciones correctivas según sea el caso. Para el ejemplo utilizado la gráfica quedaría de la siguiente manera:

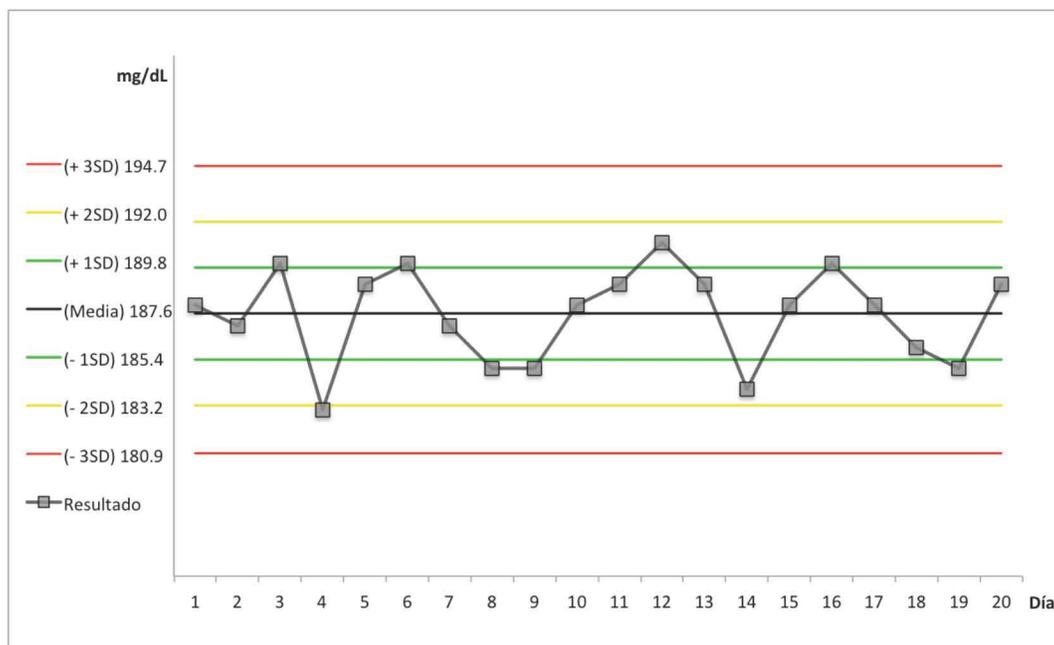


Figura 5. Gráfico de Levey-Jennings

Una vez que se realizó la gráfica para cada uno de los analitos, se debe dar seguimiento como parte del trabajo de rutina, trazando los nuevos valores del control conforme son obtenidos diariamente. (Westgard J. 2013)

Reglas de Westgard

En el año de 1981 en la revista *Clinical Chemistry*, James Westard y colaboradores, publicaron un sistema de reglas múltiples para mantener bajo control la medición de la calidad. Este sistema utiliza una combinación o serie de criterios para decidir si una corrida analítica se encuentra o no bajo control utilizando el gráfico de Levey-Jennings y la comparación de la tendencia de los resultados obtenidos en la misma. Originalmente se publicaron 6 reglas de control y mediante un esquema se seguía el algoritmo para determinar el desempeño de los controles (Figura 7). Las reglas tienen una abreviación para fines prácticos en donde el primer número o letra es una abreviación del número de observaciones o dato estadístico y los siguientes símbolos a modo de subíndice indican el límite del control en términos de desviaciones estándar o de la media, por ejemplo la regla 1_{2s} quiere decir que uno de los datos se encuentra dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media establecida.

Para poder hacer uso de las reglas de Westgard, se deben de tener al menos cuatro mediciones de controles para un mismo analito, aunque lo ideal es contar con 10 mediciones, para poder realizar el análisis con todas las reglas en caso de ser necesario.

La primera regla (1_{2s}) no se refiere a una regla de rechazo, si no al primer indicador o “alarma” de control ya que si ningún resultado de la corrida excede este límite, el proceso se encuentra bajo control. Por el contrario, si un resultado excede las dos desviaciones, se debe proceder a analizar la siguiente regla y a partir de ésta regla la violación de las sucesivas pueden ser criterio de rechazo de una o más corridas analíticas.

La regla 1_{3s} , se refiere a cuando un resultado se encuentra por debajo o por encima de 3 desviaciones estándar sobre la media, y es criterio de rechazo de esa corrida analítica.

La regla 2_{2s} , se refiere a cuando dos resultados consecutivos se encuentran fuera de dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media, pero únicamente en un mismo sentido, y es criterio de rechazo para esa misma corrida analítica. Por ejemplo: que ambos resultados excedan valores superiores a la media más dos desviaciones estándar.

La regla R_{4s} , se refiere a que dos resultados consecutivos dentro de una misma corrida analítica tienen 4 desviaciones estándar de diferencia entre sí, y es criterio de rechazo para esa misma corrida analítica.

La regla 4_{1s} , es criterio de rechazo cuando 4 resultados consecutivos se encuentran una desviación estándar por encima o por debajo de la media.

Finalmente, la regla 10_x , es criterio de rechazo cuando diez resultados consecutivos se encuentran de un mismo lado, ya sea que todos los resultados se encuentren por encima o por debajo de la media.

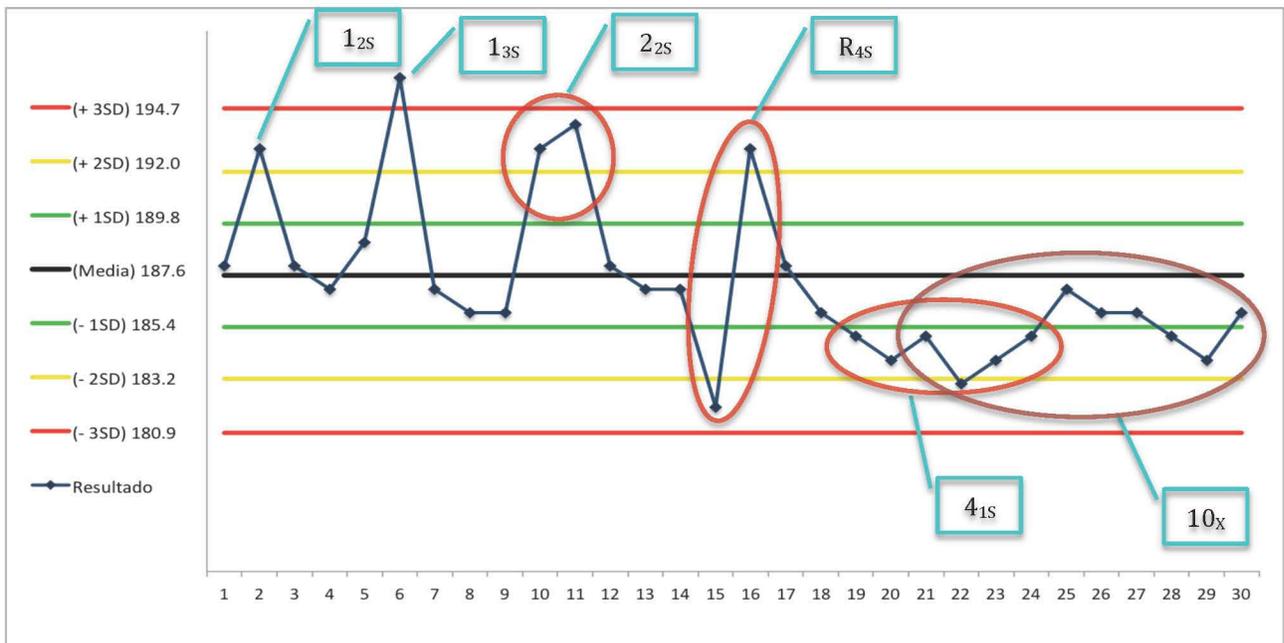


Figura 6. Gráfico de Levey-Jennings con ejemplos de las Reglas de Westgard

Por los avances en nuevas tecnologías más precisas y mejoras en las metodologías, las reglas que fueron inicialmente publicadas se han ido actualizando, tanto ha sido así que el Dr. Westgard ha publicado diferentes algoritmos que se deben seguir de acuerdo a los niveles de control y número de réplicas que se utilizan dentro de un laboratorio, se abordarán estos algoritmos en el capítulo IV.

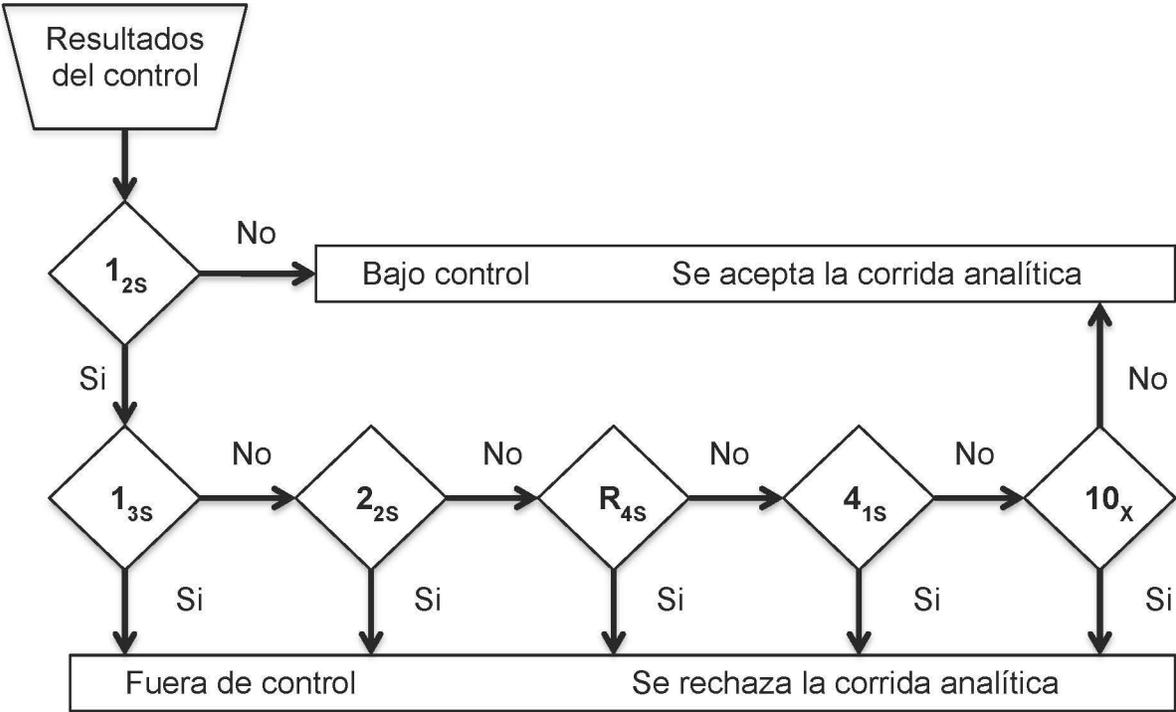


Figura 7. Algoritmo para el análisis de las reglas de Westgard.

Métodos de análisis y de corrección del control de calidad

La forma de aplicar las reglas de Westgard de manera correcta, es realizar un análisis de las tendencias o patrones que siguen los resultados de las mediciones de cada nivel de control (habitualmente se utilizan dos niveles de control por cada corrida analítica). Con base en estas tendencias aplicaremos de forma sistemática éstas reglas, siguiendo el algoritmo que se ha establecido. En éste capítulo solamente se ejemplificará el algoritmo original publicado por el Dr. Westgard y colaboradores en 1981. (Figura 7)

El algoritmo comienza con la regla 1_{2s} , que como ya se mencionó, únicamente es una regla de advertencia, si la regla no se cumple, quiere decir que la corrida analítica se encuentra bajo control, si se cumple la regla se tiene que analizar la siguiente, que es 1_{3s} ; a partir de ésta regla, todas aquellas que se cumplan pueden ser motivo de rechazo de toda la corrida analítica; de lo contrario, si no se cumplen las reglas subsecuentes, la corrida se encuentra bajo control y se puede proceder a validar los resultados. (Westgard J., 2013)

Las reglas 1_{3s} , 2_{2s} , y R_{4s} se analizan para cada uno de los niveles de control utilizados, en caso de discrepancia entre ellos, se debe tomar la decisión de realizar un duplicado o continuar con las reglas siguientes. Las últimas dos reglas (4_{1s} y 10_x) se deben analizar entre los dos niveles de control debido a que este par de reglas se enfocan en tendencias dentro de un mismo gráfico (Analiza más de dos puntos consecutivos).

Para la regla 4_{1s} . Primero se realiza el análisis dentro del mismo gráfico y para un solo nivel de control: si los 3 resultados previos se encuentran por encima de una desviación estándar o por debajo de 1 desviación estándar de la media, se rechaza la corrida analítica, si no se cumple la regla se analizan los dos niveles de control utilizados: si los 4 últimos resultados consecutivos de ambos niveles de control se encuentran por encima de una desviación estándar o por debajo de 1 desviación estándar de la media, puede rechazarse la corrida analítica.

En la regla 10_x para un solo nivel de control: si los 9 resultados previos se encuentran de un mismo lado por encima o por debajo de la media, se rechaza la corrida analítica, si no se cumple la regla se analizan los dos niveles de control utilizados: si los 10 últimos resultados consecutivos de ambos niveles de control se encuentran de un mismo lado de la media, puede rechazarse la corrida analítica, aunque también, dependiendo de la severidad de las desviaciones se puede tomar la decisión de aceptar la corrida analítica y se utilizarían estos datos como indicación para realizar mantenimiento y calibración del equipo. (Westgard J., 2013)

El siguiente paso es determinar qué tipo de errores están ocurriendo cuando la corrida analítica se encuentra fuera de control, y esto se logra basándonos de qué reglas se cumplan o no. Si se cumplen únicamente las reglas 1_{3s} , y R_{4s} , muy probablemente se trate de errores aleatorios, y cuando se cumplen las reglas 2_{2s} , 4_{1s} , y 10_x , probablemente se trate de errores sistemáticos. (Westgard J., 2013)

El análisis paralelo de los diferentes niveles de control utilizados es un indicador de cómo se encuentran las mediciones en un intervalo específico de concentraciones del analito. Por ejemplo: si el control normal de glucosa se encuentra bien y por el contrario, el control alto del mismo analito se encuentra fuera de control, se puede decir que los resultados de muestras de pacientes que se obtengan dentro de los valores de referencia son correctos, no así los resultados que tengan concentraciones elevadas (por encima de los valores de referencia) y de ser necesario podrían descartarse esos resultados, se tomarían acciones para corregir el error y se volverían a analizar tanto los controles como las muestras, en este caso para poder realizar el correcto análisis de las Reglas de Westgard se tienen que descartar los resultados de la corrida previa y en su lugar se colocan los resultados corregidos.

Existen algunas alternativas que pueden ayudar a evaluar la calidad del ensayo y que deberían tomarse en cuenta antes de rechazar el control. Éstas deben ser analizadas antes de realizar alguna medida correctiva del ensayo:

- Sueros control de un nuevo lote, diferente marca o recién hidratado.
- Muestra de un paciente medida por duplicado de un día previo en que el control de calidad fue aceptado. Para realizar este análisis se debe cuidar la conservación de la muestra a analizar.
- Correlacionar con un suero control casero.
- Medir un suero patrón y un blanco de reactivo. Se recomienda llevar a cabo el análisis con las absorbancias en lugar de concentraciones. (Dharan M., 1982)

Cuando se diagnostica que una corrida analítica se encuentra fuera de control se tienen que tomar acciones correctivas con el fin de suprimir los errores. Para poder tomar una decisión correcta en este punto ya se tiene que haber identificado el tipo de problema que se tiene (aleatorio o sistemático), y dependiendo de esto las acciones pueden incluir:

- Revisar el procedimiento paso a paso con el fin de detectar alguna posible interferencia en el equipo: muestra insuficiente, reactivo y consumibles insuficientes, bloqueo del dosificador, calidad del agua, pocillos o cubetas de lectura en mal estado o sucios.
- Revisar las condiciones de conservación que cada reactivo requiere: temperatura, protección de la luz, caducidad.
- Revisar la preparación de los reactivos (Si aplica).
- Revisar la instalación del equipo: variaciones de voltaje, estado de la lámpara, conexiones y estado del cableado, temperatura de operación.
- Recalibrar el equipo con el mismo o con un nuevo lote de reactivo.
- Realizar mantenimiento por parte de un técnico especialista.

Cada laboratorio tiene que hacer una búsqueda profunda cada vez que los controles sean rechazados. El Dr. J. Westgard recomienda hacer una guía de soluciones para los errores más comunes identificados dentro de un laboratorio y así poder ofrecer una solución rápida. (Westgard J., 2013)

Con el posterior análisis de las gráficas de control se obtendrá el grado de precisión de cada prueba, se hablará de esto en el Capítulo III.

Control de calidad externo

El control de calidad externo, o control de calidad interlaboratorio, es la comparación entre diferentes laboratorios por medio de un organismo ajeno a ellos que se encarga de evaluar el desempeño de un laboratorio en particular con relación a un grupo de laboratorios que analizan la misma muestra con el mismo método.

La precisión se mide con ayuda del control de calidad interno, lo que resulta relativamente sencillo al comparar únicamente los resultados obtenidos dentro del laboratorio durante la rutina. No así sucede con la determinación de la exactitud del método utilizado, ya que para poder determinarla es necesario conocer la aproximación del valor obtenido al valor real de la muestra (Figura 8), y teóricamente éste no puede ser obtenido, no obstante, se puede conocer una aproximación de dicho valor mediante la comparación de dos o más procedimientos para un mismo analito. Se compara la media de los resultados para así estimar el sesgo (diferencia de promedios) entre ambos procedimientos, en un programa de evaluación externa de la calidad esto resulta más fácil ya que se analizan cientos de procedimientos de diferentes laboratorios, obteniendo así suficientes datos estadísticos para poder tener una correcta evaluación de la exactitud con la que se trabaja en la rutina.

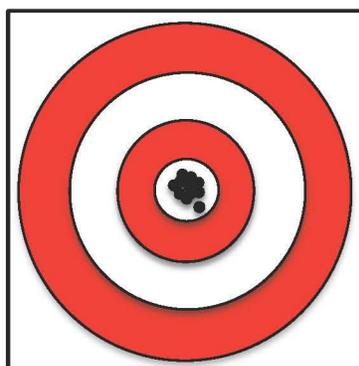


Figura 8. Exactitud y precisión.

Programas externos de la calidad

Actualmente se han creado diversos organismos o proveedores que evalúan la calidad de manera externa (PACAL, CONAQUIC, Prevecal, Instituto Licon, RIQAS, EQAS Bio-Rad, entre otros) ya que es un requerimiento de las regulaciones nacionales e internacionales.

La NOM-007-SSA1-2011 establece en el punto 7.2 que todo laboratorio clínico dentro del territorio nacional *“deberá participar al menos en un programa de evaluación externa de la calidad, en el cual deberán integrar los estudios de laboratorio que realicen y que incluya el programa, de acuerdo con las necesidades del laboratorio clínico en materia de calidad”*, de igual forma la norma internacional ISO 15189:2012 establece en el punto 5.6.3.1 que *“El laboratorio clínico deberá participar en un programa de comparación interlaboratorio adecuado para la examinación e interpretación de los resultados. El laboratorio deberá monitorear los resultados del programa de comparación interlaboratorio y participar en la implementación de acciones correctivas cuando el criterio de desempeño preestablecido no se cumpla.”*

Por sus características, este tipo de control no se realiza día a día, sino que es una medición a largo plazo en donde los periodos de tiempo entre evaluación van a variar dependiendo del proveedor de cada programa, llegando a ser semanales, mensuales, bimestrales, etc., de igual forma el proveedor puede recabar datos de manera nacional o internacional. (Fernández C., 2005)

Métodos de análisis del control externo de calidad

El método de análisis más utilizado por estos organismos es la comparación de un grupo par, que es la evaluación de un grupo de varios laboratorios que comparten el mismo lote del suero control y utilizan el mismo método (Reactivos o analizador), cada laboratorio analiza los materiales de control de manera rutinaria y presenta al proveedor del programa para su análisis estadístico, además se solicitarán datos adicionales como el principio analítico, marca de reactivos utilizados, instrumento, temperatura y longitud de onda de la lectura. Al final el proveedor hace entrega de un informe que muestra cómo se compara cada laboratorio con la media del grupo par o con los valores target establecidos por procedimientos de medición de referencia. El análisis del control externo de la calidad puede dividirse en dos partes: global e individual.

El análisis global consiste en determinar el valor de consenso de los distintos analitos de los cuales se solicita a los laboratorios participantes que realicen las determinaciones, para esto se requiere que el número de laboratorios participantes sea grande para que los datos sean lo más significativos posible.

El proveedor analizará todos los datos. Primeramente se agrupan los resultados por principio analítico, luego se calcula la media y la desviación estándar, usualmente los límites establecidos son ± 3 desviaciones estándar, se eliminan los datos aberrantes (*outliers*), que son aquellos datos que en principio queden por encima de ± 3 desviaciones estándar; una vez eliminados se recalcula la media y la desviación estándar, si después de recalcularlas aún existen datos aberrantes, se vuelven a eliminar y a recalcular los parámetros hasta no tener ningún dato fuera del rango. El valor de la media obtenido al final de estos cálculos se denomina media del grupo par o Valor de Consenso (VC) para el analito en cuestión, la desviación estándar obtenida es una medida de dispersión interlaboratorio.

Hasta este punto aún no se analiza la exactitud de un método. El coeficiente de variación interlaboratorio sirve únicamente para conocer la dispersión de los datos que tienen los diferentes métodos para un mismo analito y puede ser utilizado para estudiar el comportamiento de los métodos que el mercado de reactivos ofrece y poder decidir entre un método y otro. (Fernández C., 2005)

A partir de estos dos parámetros (VC y DE del grupo par) se pueden calcular algunos índices que permiten realizar el análisis individual, esto le sirve a un laboratorio para conocer la calidad de sus mediciones con respecto al resto de los laboratorios participantes.

El índice de desviación estándar (IDE) describe el error sistemático o sesgo de un procedimiento de medida como un múltiplo del desvío estándar observado para el grupo de comparación:

$$IDE \text{ o Sesgo} = \frac{(Media \text{ del laboratorio} - Valor \text{ de Consenso})}{DE \text{ del grupo par}}$$

La interpretación del IDE quedaría de la siguiente forma: Un IDE de 0,0 indica que la media del laboratorio es exactamente igual a la media del grupo. Un IDE de 0,0 a 1.99, significa que se tiene un buen control ya que hasta éste valor no existe una desviación significativa con respecto a la media del grupo; y un IDE de 2,0 indica que el laboratorio puede tener un problema vinculado a la exactitud ya que el valor medio del laboratorio se leja de la media del grupo. Cualquier IDE mayor a 2 debería ser investigado por el laboratorio.

Utilizando la misma fórmula pero multiplicando por 100, se obtiene el % del sesgo, el cuál será necesario posteriormente para evaluar el desempeño analítico mediante el cálculo del error total. (Gómez R., et al. 2015)

$$IDE \text{ o } \%sesgo = \frac{(Media \text{ del laboratorio} - Valor \text{ de Consenso})}{DE \text{ del grupo par}} \times 100$$

El índice del coeficiente de variación (ICV) es una comparación del CV del laboratorio con el CV del grupo par.

$$ICV = \frac{CV \text{ del laboratorio}}{CV \text{ del grupo par}}$$

Un ICV de 1,0 indica que el CV del laboratorio es igual al CV del grupo de comparación. Un ICV menor a 1.0 sugiere que la imprecisión del laboratorio es menor a la observada para el grupo de comparación. Un ICV mayor a 1.0 sugiere que la imprecisión del laboratorio es mayor que la observada para el grupo de comparación. (Westgard J., 2013)

Dependiendo de cada proveedor de evaluación externa pueden diferir valores mostrados en el informe al final de la evaluación, así como la escala de aceptación o rechazo de los resultados. En México el PACAL (Programa de Aseguramiento

de la Calidad) es la principal asociación de evaluación interlaboratorio en donde participan a la fecha alrededor de 3,500 laboratorios a nivel nacional, éste programa utiliza un método de análisis diseñado por el Dr. Thomas Whitehead en 1971 en el Reino Unido, la ventaja que proporciona éste método es que todos los analitos medidos utilizan al final la misma escala de puntuación basada en el índice del coeficiente de varianza pero modificado.

La puntuación del índice de varianza (PIV) utilizada por PACAL se calcula dividiendo el % del sesgo entre un “coeficiente de variación seleccionado” (CVS), éste coeficiente es un valor fijo preestablecido para cada analito.

$$PIV = \frac{\% \text{ de sesgo}}{CVS} \times 100$$

Al final, se mide en puntos la calidad del laboratorio en una escala donde un PIV de 0 a 50 es excelente, de 51 a 100 es muy bueno, de 101 a 150 es regular, de 151 a 200 es malo, de 201 a 300 es muy malo y de 301 a 400 es pésimo. (Manual del usuario PACAL)

Capítulo II: Planificación del control de calidad

Mejorar la calidad es una tarea a largo plazo, es un proceso complicado y no ocurre por casualidad, se necesita de actividades bien planificadas y bien gestionadas para lograrlo. Se tiene que introducir a los participantes de los procesos en un nuevo sistema basado en la mejora, se tiene que desarrollar y llevar a la práctica un plan que proporcione las bases de las técnicas y estrategias de mejora a los responsables de la calidad de todos los niveles, ya que al hablar de calidad no se puede referir únicamente a una parte del proceso.

La calidad es algo que se debe practicar desde el departamento más pequeño hasta la alta dirección de una empresa. En el laboratorio clínico desde la década de 1960 ya que desde entonces se era consciente de que los resultados emitidos por el laboratorio clínico son decisivos para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento, prevención y epidemiología de las enfermedades.

Ya que el presente trabajo se centra en la fase analítica del proceso de química clínica se tomará un enfoque de planeación específicamente para el control de calidad en química clínica. El modelo del cual se partirá es el ciclo PECA o ciclo de Deming el cual divide el proceso en 4 fases: Planear, Ejecutar, Controlar y Actuar, los cuáles corresponderán a cuatro fases del proceso: Preparación, Realización, Seguimiento y Mejora, respectivamente. (Westgard J. 2013)

Planear

De acuerdo con los criterios de planificación de un modelo de Control de la Calidad Total, se tiene que comenzar pensando en cómo satisfacer las necesidades de los clientes (tanto internos como externos). En el laboratorio clínico estas necesidades se han ido modificando con el paso del tiempo, ya que antes los estudios eran requeridos únicamente por los médicos y ellos son los que marcaban la pauta sobre sus requerimientos o necesidades, buscando que los

resultados fueran oportunos y confiables; ahora, conforme existe mayor difusión de información sobre el cuidado de la salud, no solamente es el médico quien determina las necesidades sino también el paciente ya que al final será él mismo el que utilice los resultados a beneficio de su salud. (Bernard J. et al. 2007)

Para determinar las verdaderas necesidades de la fase analítica se tiene que hacer un análisis situacional para ubicar el nivel de competencia que tiene el laboratorio en la actualidad, esto se logra por medio de un análisis profundo del control de calidad. La excelencia en la calidad no se logra de un día para otro, por lo que es necesario que se planteen objetivos de calidad realistas y alcanzables, pueden ser generales y particulares. Los objetivos a plantearse pueden incluir metas de calidad para el control de calidad interno, externo, un grado en específico de exactitud, inexactitud o imprecisión, nivel de sigma alcanzado, etc.

Otra forma de crear objetivos de calidad sería basarse en los requerimientos u objetivos recomendados por normas o guías hechas por organismos nacionales o internacionales, lo que puede ser las Especificaciones de Calidad, que son los resultados obtenidos para establecer características de funcionamiento del sistema de calidad y que se deben comparar objetivamente con valores o referencias bien documentadas; por ejemplo, datos publicados por organismos reguladores, o recomendaciones emitidas por grupos de profesionales expertos. Estas especificaciones de calidad se han publicado desde la década de 1960 y a la fecha son utilizadas principalmente dos referencias a nivel internacional:

En primer lugar se encuentran las Especificaciones de Calidad establecidas por organismos reguladores. Este criterio se exige a los laboratorios de los EE.UU., y son los Ensayos de Aptitud o Proficiency Test (PT). Los laboratorios deben cumplir requisitos de calidad regulados por el acuerdo CLIA 88/2003, en donde se tienen tabulado 80 analitos con valores asignados y límites superiores e inferiores. Los límites están en unidades de concentración, en porcentaje del valor asignado o una combinación de ambos.

También se encuentran las Especificaciones de Calidad establecidas sobre la base de datos de variación biológica. Este criterio es recomendado por el Grupo Europeo para la Evaluación de Reactivos y Análisis de Sistemas de Medicina de Laboratorio (EGE-Lab). Las especificaciones de calidad se expresan como Error Total Biológico Aceptable (TE_{BA}), siendo B% e I%, la inexactitud y la imprecisión biológica, éstos dos últimos parámetros se pueden consultar en línea. (Ricos C., et al. 2014)

Para determinar las especificaciones de calidad derivadas de la variabilidad biológica es necesario conocer la variabilidad biológica intra e interindividual del analito, las cuáles se pueden consultar en varias fuentes. La página web del Dr. Westgard actualiza constantemente éstas fuentes, por lo que puede ser una buena referencia para los valores tanto de las especificaciones de CLIA como de variabilidad biológica, ésta última será explicada en el capítulo siguiente.

A largo plazo, todos los laboratorios deberían plantearse cumplir con éstas especificaciones de calidad ya que es una referencia a nivel internacional del nivel de calidad con el que se reportan los resultados. Al no existir un consenso de selección de las especificaciones, cada laboratorio debe analizar detenidamente cada uno de las metodologías reportadas en la literatura para garantizar que estos requisitos sean alcanzables y que los resultados de las mediciones de sus pacientes tengan la utilidad clínica requerida.

Una vez que se han definido las necesidades a cubrir, ahora se tiene que plantear los recursos con los que se va a trabajar, tanto financieros como técnicos y humanos; inversión de tiempo, infraestructura, etc. Se debe incluir en la planeación qué tipos de suero control se va a utilizar en el control interno, cada cuánto se van a medir los controles, el programa de evaluación externa en el que se va a participar, los analitos que van a participar, y definir a alguien como responsable de la calidad dentro del laboratorio. El recurso humano debe contar con el compromiso de cooperación y participación del programa de calidad planteado y debe recibir la capacitación necesaria para poder llevar a cabo de forma correcta la evaluación de la calidad y realizar la toma de decisiones

adecuada en caso de que el proceso se encuentre fuera de control si se encuentra dentro de su alcance, esto incluye a todos los niveles, desde el operativo hasta los responsables y directivos ya que de esta forma ellos pueden liderar de forma activa el proceso de mejora de la calidad. (Gómez F., 2003)

Otra parte fundamental de la planeación, es elaborar y controlar la documentación necesaria para llevar a cabo los registros diarios de los controles, errores, análisis y acciones tomadas para corregir errores, así como manuales y diagramas del procedimiento para cada situación. Es un requerimiento de todas las normas el tener un respaldo por escrito del control de calidad. Ésta documentación deberá ser llenada de forma rutinaria por el responsable de llevar el control de calidad y será revisada y analizada periódicamente por el Químico responsable del área e incluso por la dirección del laboratorio, para poder tomar las mejores decisiones que permitan alcanzar los objetivos planteados.

Ejecutar

La fase de ejecución del ciclo Deming hace referencia dentro del laboratorio al desarrollo y puesta en marcha de los procedimientos diseñados en la planeación. Es en esta fase donde se lleva a cabo todo el procedimiento de medición del control de calidad, se implementan procesos y se recogen los registros. Cabe destacar que todos los procesos que se llevan a cabo a partir de aquí deben estar enfocados a cumplir con los requisitos de las normas y exceder las expectativas de los clientes.

El enfoque que se da en esta fase es con base en un mapa de procesos, de forma global el proceso del laboratorio se divide en tres partes: Entrada, procedimiento y salida; lo cuál es muy similar a las fases de análisis que ya se venían manejando (preanalítica, analítica y postanalítica, respectivamente). En primer lugar, la dirección del laboratorio debe tener bien identificados todos sus procesos, debe elaborar un mapa de procesos global, es decir: desde la recepción de la muestra hasta la entrega de resultados al cliente final; y debe de darla a conocer con todo

el personal del laboratorio. El conocer perfectamente todos y cada uno de éstos procesos de inicio a fin, facilita hacer mejoras, correcciones y hasta optimización de recursos. (Fernández C., 2005)

A pesar de que una gran parte de los errores cometidos en el laboratorio puede provenir de la fase preanalítica, la fase analítica es una parte muy importante del proceso, y es justamente el control de calidad el punto de referencia sobre la toma de decisiones sobre si se liberan o no los resultados en una corrida analítica y esto aplica no solamente en química clínica, sino en todas las áreas del laboratorio.

El aspecto más importante a considerar en la ejecución, sería la prevención de desviaciones, que es justamente para lo que está diseñado el control de la calidad. Esta importancia radica en que la mejora de los procesos se consigue mediante el análisis de posibles desviaciones o fallas que se pueden producir en la realización, y como ya se vió en el capítulo anterior, tanto el control de calidad interno como externo pueden detectar por sí mismos alguna anomalía en una parte de la medición. Es por ello que nuevamente se hace énfasis en la necesidad de educar y capacitar al personal involucrado en el control de calidad, ya que omitir este paso puede hacer fracasar una buena parte de los proyectos de mejora. (Prat A., et al. 1999)

Controlar

La fase de control o seguimiento es en donde se realiza una autoevaluación que investiga el grado de cumplimiento de los objetivos planteados durante la planeación o los requisitos de la norma de calidad adoptada, mediante el análisis de los registros y los datos de los controles. Para que éste análisis sea válido deben cumplirse los plazos necesarios para cada control, para que los datos recogidos sean suficientes y, por lo tanto, significativos.

Los objetivos del análisis serán determinar la conformidad o no conformidad de las especificaciones de calidad previamente establecidas, y la eficacia de los sistemas

o medidas instaurados para satisfacer los objetivos de calidad definidos por la dirección. (Prat A., et al. 1999)

El método de análisis de los datos va a depender mucho del modelo adoptado o de las especificaciones de calidad propuestas, y su complejidad puede ir desde determinar únicamente la desviación estándar y coeficiente de variación, hasta realizar tablas y gráficos más completos. Por ejemplo: si se desea alcanzar un buen nivel de control de calidad interno, bastará saber que la precisión de las mediciones es continua durante el lapso de tiempo que dura la medición, en otras palabras, sería evitar caer en cualquiera de las reglas de Westgard vistas en el capítulo I.

Si se desea tener un buen nivel de exactitud en las mediciones, puede bastar con cumplir con la puntuación de excelencia dada por cada evaluador de calidad externo, en el lenguaje del PACAL sería obtener un PIV menor a 50 en cada analito.

Si el panorama es más global y se quiere determinar el desempeño del laboratorio, se tienen que evaluar conjuntamente el control interno y externo, lo que significaría determinar el porcentaje de error total (%E_{ta}) ya que éste utiliza los datos estadísticos arrojados por ambos tipos de control. Posteriormente se debe comparar con la tabla de referencia de CLIA 88' o alguna equivalente propuesta (Anexo 1.).

El método de análisis más completo sería la utilización de Gráficos de Potencia, Gráficos de Error Crítico y Gráficos de Especificaciones Operativas, los cuales permiten calcular las reglas de control de Westgard que se deben utilizar en la corrida analítica, y el número de niveles o de sueros control que se necesitan para cada analito, así como evaluar la probabilidad de detectar un falso rechazo. Los cálculos estadísticos para realizar éste tipo de gráficos son complejos y se elaboran por medio de una computadora, por ello existen algunos software disponibles en el mercado para poder llevar a cabo éste tipo de análisis, estos

programas de computadora incluso contienen las tablas de referencia precargadas y actualizadas, por lo que el trabajo se facilita mucho. (Bagnarelli A., 2009)

Nuevamente se requiere de tener evidencia o registro de todo resultado o análisis resultante, el soporte puede ser físico o informático. Llevar a cabo el seguimiento por escrito permite en un futuro tener referencias para detectar situaciones similares o como punto de referencia o comparación.

Al final del análisis de datos es importante reunir al equipo de trabajo para discutir los resultados, en éste análisis se tienen que exponer a detalle los resultados, incluyendo el grado de cumplimiento de los objetivos, las posibles desviaciones detectadas y ofrecer algunas acciones de mejora. Finalmente se tiene que concluir en base a los resultados y, de ser necesarias, las acciones que se van a tomar para corregir las desviaciones detectadas, así como las medidas de seguimiento que se van a tomar incluso después de corregir las desviaciones para asegurarse de que no haya reincidencia.

Actuar

El objetivo de esta última fase es la mejora continua, en general esta parte se refiere a las acciones emprendidas para aumentar la eficacia, eficiencia, fiabilidad, reproducibilidad de los estudios de laboratorio y la calidad de los mismos. Dentro del plan de calidad, la mejora tiene como fin principal conseguir que el laboratorio cumpla con los objetivos o especificaciones de calidad propuestos (si es que aún no se ha alcanzado).

Para lograr la mejora continua, serán necesarios todos los elementos e información recogida de las fases anteriores, principalmente el análisis hecho al final de la fase de ejecutar debido a que será en donde se tomen y apliquen las acciones para eliminar las desviaciones. (Prat A., et al. 1999)

Las desviaciones comúnmente se pueden agrupar en dos categorías dentro de un sistema de calidad, y esta clasificación va a depender de la gravedad de la desviación. Si la desviación no llega a afectar de manera significativa la calidad de los resultados emitidos se denominan “observaciones”. Si, por el contrario, una o varias desviaciones afectan o pueden afectar de manera significativa la calidad de los resultados, entonces se denomina “no conformidad”; y dependiendo de la naturaleza de las desviaciones, se pueden tomar dos tipos de acciones: preventivas y correctivas:

Las acciones preventivas son aquellas acciones planeadas para verificar que con ellas se evite todo acontecimiento potencialmente indeseable, es decir, con ellas se atacan principalmente a las observaciones ya que se busca corregir el error antes de que genere una no conformidad.

Por otra parte, las acciones correctivas son acciones planeadas para eliminar una no conformidad, e idealmente éstas acciones deben detectar y atacar la raíz de la misma. Al igual que la calidad, la mejora de ésta no se puede alcanzar de una corrida analítica a la siguiente, por lo que los procedimientos correctivos deben incluir un proceso de investigación para determinar la causa o las causas subyacentes del problema. Las acciones tomadas deben ser apropiadas a la magnitud del problema y proporcionales a los riesgos encontrados.

Las acciones preventivas y correctivas se pueden orientar más eficazmente cuando se basan en información bien organizada; los sistemas de clasificación y la gestión de análisis de riesgo son dos procesos que proporcionan información bien organizada.

Lo ideal sería hacer un plan de seguimiento de las acciones correctivas para no perder de vista las desviaciones a corregir, el tiempo que tarde en eliminar esos errores dependerá de la implicación de uno o varios procedimientos en el laboratorio. Ejemplos de acciones que se pueden tomar serían:

- Replantear los objetivos si éstos resultan muy exigentes para la situación actual del laboratorio.
- Capacitar al personal en el procedimiento específico en donde se produjo la desviación o no conformidad.
- Hacer una revisión exhaustiva de los equipos e instrumentos utilizados.
- Volver a plantear por completo un proceso y su control en busca de las desviaciones o para corregirlas permanentemente.

Al final del plan de seguimiento lo más conveniente sería volver a evaluar el proceso y verificar que no se repitan los mismos errores que se buscaron corregir. La documentación que se vió afectada por las acciones tomadas debe ser puesta al día y si se generaron nuevos procedimientos, éstos deben quedar registrados y ser difundidos a todo el personal implicado en él. (Fernández C., 2005)

El último paso del ciclo de Deming es realmente el primero del mismo ya que la mejora continua comienza pero nunca termina. Al finalizar la fase de actuar, el equipo del laboratorio debe reunirse nuevamente para planear el siguiente paso a seguir de calidad, comenzando nuevamente el ciclo y no olvidando siempre dar seguimiento a las acciones tomadas previamente para no retroceder nunca en el nivel de calidad, después de todo éste simple término lleva implícita la mejora continua.

Es importante resaltar que se tiene que adecuar este ciclo a todos los procesos del laboratorio clínico ya que éste siempre trabaja integrando las tres fases de análisis en conjunto con la parte directiva y administrativa de la empresa. Un ejemplo de cómo se integrarían todas las partes sería el siguiente:

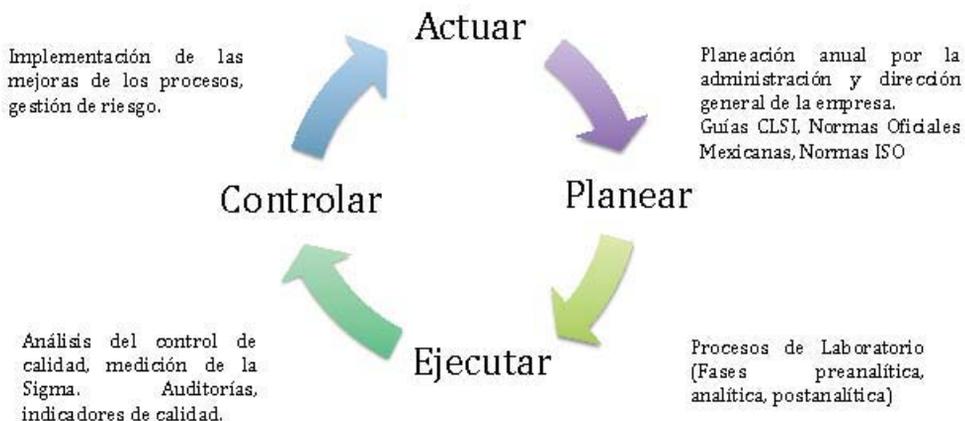


Figura 9. Ciclo de Deming aplicado al laboratorio clínico.

Capítulo III: Medición del error dentro del laboratorio

La información que proporciona el laboratorio clínico al paciente y su médico es de vital importancia para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, por ello la presencia de cualquier tipo de error en el proceso global del laboratorio clínico puede conducir a equivocaciones que pueden ocasionar un riesgo potencial para los pacientes. Cuando los resultados enviados se encuentran dentro del intervalo de referencia o son absurdos, la repercusión del error es mínima en la decisión médica, pero existe un menor porcentaje de resultados erróneos que pueden tener una trascendencia importante, como consecuencia de las decisiones que se toman al considerar dichos resultados como correctos. (Ventura S., et al. 2007)

En otros casos el error puede no tener repercusiones clínicas, ya sea por una baja significancia o porque es detectado a tiempo, pero sí conlleva a realizar repeticiones innecesarias de la medición y como consecuencia, una elevación en el costo del estudio. (Cano R., Fuentes X., 2012)

De acuerdo a la norma internacional ISO 22367:2008 el error en el laboratorio es el fracaso de una acción planificada, que no se cumple como estaba previsto, o el uso de un plan equivocado para alcanzar un propósito, que ocurre en cualquier parte del proceso del laboratorio, desde la petición de las determinaciones hasta la emisión de los resultados correspondientes y su adecuada interpretación y acciones consecuentes.

Siguiendo con las definiciones de la misma norma, se pueden clasificar los errores del laboratorio con base en:

- La fase de análisis (Preanalítica, analítica y postanalítica)
- Origen (Error interno o externo al laboratorio)
- Causa o responsabilidad del evento (Error de medición, cognitivo, no identificable)
- Pueden o no prevenirse.

- Impacto en el cuidado del paciente (Mínimo o ninguno, retraso en el diagnóstico o tratamiento, diagnóstico o tratamiento inadecuado)

El laboratorio clínico tendrá la responsabilidad de detectar a tiempo estos errores, teniendo el apoyo de algunos procedimientos como auditorías internas, reportes de incidentes, oportunidades de mejora, un análisis retrospectivo del proceso (control de calidad), etc. La identificación de errores potenciales antes de que ocurran a través de revisiones planeadas del proceso es altamente efectiva en la prevención de los mismos.

Dicho lo anterior, se sabe que el error puede existir desde la preparación del paciente hasta la entrega de resultados, de origen intrínseco o extrínseco al laboratorio, y algunos son prevenibles, sin embargo a partir de ahora se tratará únicamente de la fase analítica del proceso de laboratorio.

Errores relacionados con la fase analítica

Esta fase del análisis incluye la parte de medición y metrológica, y es la fase en la que puede existir un menor porcentaje de errores (si es que se tiene un buen control de calidad). A grandes rasgos se podrían dividir los errores en dos grupos, los errores medibles y los de procesamiento. Éstos últimos no son medibles y son más bien predecibles y se pueden prevenir fácilmente, algunos ejemplos son:

- Procesar las muestras sin correr previamente el material de control.
- Uso de reactivos mal conservados o caducados.
- Procesar las muestras cuando hubo una calibración defectuosa.
- Deterioro de las condiciones metrológicas indicadas en el inserto del reactivo.
- Interferencias: ya sean propias de la muestra (lipemia, hemólisis, reacción inmunológica cruzada, ictericia, etc. o ajenas a la muestra (contaminación del material biológico, desecación, etc.)
- Mala preparación de diluciones. Etc. (Cano R., Fuentes X., 2012)

Los errores que son inherentes al proceso de la muestra son aquellos que provienen de la parte metrológica del estudio, para entender mejor estos conceptos de error, es necesario comprender el proceso de medición de un analito. Un procedimiento de medida es el conjunto de operaciones que se utilizan para la ejecución de mediciones particulares según un método dado. El procedimiento está normalmente descrito en un documento que contiene la información necesaria para que un operador pueda efectuar una medición sin necesidad de otras informaciones (inserto), suele incluir el material necesario, reactivos, volúmenes, tiempos de incubación, forma de calibración, cálculos, etc.

Los pasos para realizar una medición habitualmente son:

- Calibración
- Separación o selección del analito.
- Obtención de la señal medible
- Medición de la señal

El resultado obtenido en cualquier medida es una estimación del valor real del analito porque éste contiene un error de medida, que es la diferencia entre el valor obtenido y el valor real. El error de medida contiene dos componentes: el error aleatorio y el error sistemático.

El error aleatorio es aquel que provoca la dispersión de los resultados durante una secuencia de medidas repetidas y es producido por diferentes causas que alteran de forma impredecible la medición, puede ser ocasionado por fluctuaciones en la intensidad de luz, "ruido" de los componentes eléctricos del instrumento, variabilidad en el pipeteo (manual o automatizado), en el tiempo y temperatura de incubación, etc. Este tipo de error suele ser el más peligroso debido a que es impredecible y en el laboratorio clínico se realiza únicamente una medición por cada analito, por lo que es imposible determinar el error aleatorio que éste contiene, por ello se opta por realizar la medida de precisión e imprecisión de cada procedimiento.

Anteriormente se mencionó la utilidad de la desviación estándar para medir la precisión de un procedimiento. El coeficiente de variación será un cálculo que también sirve para determinar la precisión (o imprecisión) del mismo procedimiento, utilizando los mismos datos ya calculados, en este caso para el control de calidad interno (Media y Desviación Estándar).

$$\%CV = 100x \frac{DE}{\bar{x}}$$

Al igual que en la desviación estándar, entre menor sea el %CV, habrá menor imprecisión. Para que esta estimación sea representativa, se recomienda tener por lo menos 30 repeticiones de un mismo suero control. En el laboratorio clínico resulta más útil conocer el comportamiento del %CV a distintas concentraciones de un mismo analito, ya que puede ayudar a detectar a qué concentraciones (normales o altas) existe una mayor imprecisión. En la mayoría de procedimientos el %CV suele ser más elevado a mayores concentraciones. Esto puede aportar información adicional a la proporcionada por el fabricante, ya que se puede establecer un rango de concentraciones de trabajo para cada analito bajo las condiciones metrológicas de cada laboratorio clínico, y así tomar mejores decisiones acerca de los puntos de corte y linealidad de las determinaciones.

El error aleatorio no puede evitarse, la mejor forma de reducirlo es tener una media de una serie de repeticiones para una determinación, sin embargo ningún laboratorio realiza esta labor por cuestiones de tiempo y económicas, por tal motivo, debe asumirse la existencia de un determinado error aleatorio en cada medición. Para minimizar los efectos de este tipo de error se debe priorizar la elección de procedimientos e instrumentos con buena precisión disponibles en el mercado, en principio los equipos automatizados suelen ser más precisos que las técnicas manuales, y usualmente los proveedores de evaluación externa de la calidad publican un resumen con las prestaciones de diversos métodos de medida que se emplean por cada analito. (Gella F., 2010)

El error sistemático de una medida es la diferencia entre el valor medio de múltiples repeticiones y el valor verdadero, ésta puede ser constante o proporcional. Este tipo de error puede ser atribuido al procedimiento de medida, y es por ello que afecta a los resultados de los pacientes y al control de calidad.

Los errores sistemáticos constantes son aquellos en donde hay un mismo valor absoluto de diferencia para cualquier valor de la magnitud que se mide, es decir que es independiente del tamaño de la muestra.

Los errores proporcionales son aquellos que varían en su magnitud con el tamaño de la muestra. Por ejemplo: para un analito, si el número de mediciones es pequeño, puede ser que el error sea pequeño; en cambio, si el número de mediciones es grande, el error puede ser mayor. Estas variaciones pueden ser lineales o no lineales. (Williams A., et al. 2000)

La principal causa de errores sistemáticos es la calibración incorrecta de un instrumento de medición, ya sea por un error al ingresar el valor asignado al calibrador o por un procedimiento y calibración inadecuada. La calibración de un equipo va a ser estable por días, es responsabilidad de cada laboratorio establecer un programa de calibraciones con base en el uso y las especificaciones de cada uno de sus equipos.

Otra causa menos frecuente que puede causar este error es la contaminación de alguno de los insumos necesarios para la determinación o inclusive alguna propiedad intrínseca del suero control o de la muestra que puede interferir con la medición, tal como el uso de fármacos. Muchas veces este tipo de interferencias no son detectables y rara vez pueden ser corregidas.

El error sistemático relacionado con la calibración puede estimarse únicamente conociendo el valor verdadero de un analito, éste valor sólo puede estimarse y pueden ser considerados como valores verdaderos: el valor asignado a un material de referencia, el valor obtenido con un procedimiento de medida de referencia (sueros patrón, calibradores, sueros control comerciales), o el valor de

consenso obtenido de un ejercicio de comparación de un programa de evaluación externa. Las estimaciones basadas en estos valores verdaderos permiten únicamente detectar errores sistemáticos producidos por una mala calibración.

Para los valores verdaderos que tienen que ver con un material de referencia, se puede estimar el error mediante el control de calidad interno, más específicamente con el gráfico de Levey-Jennings, al observar que se cumplen las reglas 2_{2s} , 4_{1s} , y 10_x , puesto que estas reglas muestran patrones o una tendencia fuera de los límites establecidos, lo que a su vez indica que existe un error en la medición y que todos los valores medidos de forma consecutiva a partir de ahí tienen el mismo error.

Para el valor verdadero calculado por consenso en la evaluación externa de la calidad, se estimará el error sistemático a través de la propia definición de dicho error, es decir, con la diferencia entre el valor verdadero y el valor obtenido por el laboratorio clínico evaluado. También servirá utilizar la desviación estándar, el coeficiente de variación y el puntaje de la evaluación para hacer una estimación de qué tan grave o significativo es el error.

Una vez detectado un error de este tipo que sea estadísticamente significativo, el paso siguiente será determinar la acción a seguir para corregirlo o eliminarlo:

- El error puede ser ignorado siempre y cuando sea aceptable en comparación con el error máximo permitido para un analito. (Error Total permitido)
- Se puede cambiar o modificar el procedimiento de calibración para mejorar la veracidad y repetir el estudio.
- Se puede corregir el error de los resultados mediante un factor, aunque esto únicamente puede funcionar para errores constantes, además de que se genera incertidumbre implícita al factor de corrección.

Los errores sistemáticos pueden evitarse. De forma general, se dice que si un procedimiento es muy específico y se calibra adecuadamente, los resultados

obtenidos estarán libres del error sistemático. Es por ello que se le debe dar la importancia que merece el detenerse a analizar y elegir bien una metodología, procedimiento de medida o equipo analizador para tener mayor certeza de cumplir con la veracidad mínima requerida para las determinaciones del laboratorio. Una vez hecho esto, las calibraciones del equipo deben ser impecables, el principal factor a considerar en una calibración (además del estado de los insumos) será la calidad del material de referencia o calibrador, ya que la medición de este suero especial resultará en una serie de datos que servirán de referencia para las demás mediciones que se realicen. De forma muy general se recomienda utilizar algún calibrador que tenga un certificado o patrón internacional y con incertidumbre conocida; y que sea de una matriz muy similar a las muestras clínicas utilizadas, es decir que su composición sea aproximada al suero humano para así poder reducir la variabilidad. (Gella F., 2010)

Variables controlables y no controlables

Durante todo el proceso de medición pueden existir diversos factores que deriven en la producción de errores, estas variables pueden estar implícitas en la muestra, pueden ser ambientales, físicas o incluso provocadas por el analista. Para contar con un control de calidad de excelencia se requiere que exista la menor cantidad posible de interferencias a la hora de realizar la medición, pero no siempre se puede lograr debido a que existe rotación de personal, diferentes turnos con diferentes laboratoristas, diferentes condiciones físicas e incluso clima distinto. Cada laboratorio deberá establecer las condiciones a las que se deben realizar las mediciones y tratar de mantenerlas durante todos los turnos para disminuir la variabilidad, para ello hay que considerar todos los aspectos posibles.

En los laboratorios clínicos a veces es muy notable cuando hay cambio de personal, ya que al analizar los gráficos del control de calidad durante determinado tiempo, se podría observar una línea constante o con muy poca variación y cuando ocurre el cambio de personal, el gráfico cambia drásticamente, perdiendo la constancia que se tenía. Es por ello que lo ideal en todo momento es seguir los

protocolos estandarizados de análisis para poder dar continuidad a la calidad sin importar quién se encuentre como responsable de esta parte.

Variables controlables

La medición del material de referencia, al igual que de todas las muestras, es crítica. En primer lugar, los instrumentos de medición deberán estar debidamente calibrados y en este punto es muy importante que la validación de la calibración sea bajo condiciones especificadas en el método o el manual del instrumento. Las pipetas automáticas, por ejemplo, deberán validarse en condiciones estrictamente controladas como lo indica la norma ISO 8655: La calibración deberá realizarse en un cuarto con humedad relativa del 50%, temperatura constante (variación permitida de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$) entre 15 y 30°C , además de que los instrumentos utilizados permanezcan en el cuarto por lo menos 2 horas antes de realizar la calibración para que puedan alcanzar el equilibrio de las condiciones ambientales.

Tomando en cuenta lo anterior, para que una pipeta mida siempre el mismo volumen, las condiciones ambientales del laboratorio también deberán mantenerse lo más constantes posibles, por lo que se deben tomar las medidas necesarias para lograrlo (Aire acondicionado/calefacción, humidificador, etc.), esto reducirá la variación por medición volumétrica en diferentes horas del día. (ISO 8655:2002)

Otra variable que se puede controlar a la hora de preparar el material de referencia o suero control es la calidad del agua utilizada. Generalmente los sueros control que son distribuidos deshidratados o liofilizados se tienen que hidratar con agua bidestilada o desionizada. La calidad del agua utilizada juega entonces un papel importante para preparar el suero ya que si en algún momento se llegara a hidratar con agua contaminada, los resultados pueden verse afectados; o de igual manera si el control de calidad es constante y en la siguiente preparación se cambia de marca o tipo de agua para hidratarlo, los resultados del control igualmente pueden sufrir alteraciones.

Una vez preparado el suero control, su almacenamiento es de suma importancia para mantener su viabilidad y constancia en la concentración de sus analitos. Se deberá seguir siempre la instrucción del inserto para su conservación, ya sea en refrigeración, congelación, protegido de la luz, etc. Al igual que los instrumentos de medición, el equipo refrigeración debe estar bien mantenido para evitar cambios en las condiciones de almacenamiento.

En cuanto a la medición del suero control, se debe tener bien definido el procedimiento de descongelación y estabilización del control. El personal responsable del control de calidad deberá siempre seguir el mismo procedimiento para disminuir la variabilidad. Por ejemplo: se puede establecer que una vez fuera del congelador, el suero control deberá descongelarse a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de proceder a su medición, un aumento en el tiempo de descongelación podría generar variabilidad en los resultados obtenidos. El tiempo que pasa entre la descongelación y el análisis es variable de un laboratorio a otro y debe estandarizarse con base en las condiciones ambientales que se tengan ya que no resulta lo mismo atemperar 15 minutos en la Ciudad de México que esperar el mismo tiempo cerca de la costa. De la misma manera afecta el tiempo de proceso de las muestras clínicas ya que dejarlas demasiado tiempo a temperatura ambiente hace que éstas también se expongan a la desecación, o incluso a la luz ya que algunos analitos (como las bilirrubinas) son fotosensibles. Es importante cuidar la parte preanalítica de toda metodología utilizada.

El mantenimiento de los equipos es igual de importante. Casi todos los laboratorios utilizan la espectrofotometría para realizar las determinaciones de química clínica. Una parte muy importante de los espectrofotómetros es la lámpara; cada equipo proporciona en su manual las especificaciones acerca de la vida útil de la lámpara, sin embargo es importante no dejar que ésta llegue hasta el último momento dentro del equipo ya que el desgaste de la misma puede generar variaciones de los resultados con respecto a cuando se encuentra recién instalada.

De igual forma, la periodicidad de los mantenimientos es vital para que los equipos funcionen óptimamente. Existen protocolos de mantenimiento diarios, semanales, mensuales o semestrales; dependerá de cada equipo y laboratorio elaborar un plan de mantenimiento que deberá seguirse al pie de la letra para evitar variaciones en el análisis.

Variables no controlables

Aunado a las variables controlables, también existen aquellas que no podemos tener el control. Indudablemente no se puede controlar el cambio de personal, ya que el laboratorio es un servicio que debe funcionar las 24 horas del día debido a las urgencias que pueden llegar a cualquier hora, por lo que sería imposible que una sola persona se encargara del control de calidad todo el día. A pesar de esto se busca disminuir al mínimo la variación que se puede generar por el cambio de personal, y es tomando las medidas antes mencionadas.

La infraestructura del laboratorio también es de suma importancia a la hora de determinar de dónde pueden generarse variaciones en los resultados. Muchas veces no depende del químico diseñar el espacio donde se ubica el laboratorio, mucho menos las condiciones de las instalaciones. La variabilidad de voltaje en las tomas de electricidad es un factor que puede ser una gran problemática para los equipos de laboratorio, ya que estos al ser extremadamente sensibles, pueden generar diferencias en los resultados cuando el voltaje utilizado no es constante. Esto puede disminuirse con reguladores de voltaje, aunque lo ideal sería que no existiera.

La variabilidad biológica es otra variable no controlable muy importante. Se define como “la variabilidad resultante de todos los factores en y dentro de los individuos y de esta manera condicionan el estado de salud o enfermedad”.

Puede ser que la variabilidad biológica se deba a factores hereditarios, ambientales, iatrogénica, sexo, edad, origen étnico, entre otras; incluso se llega a

clasificar como variabilidad individual y grupal. De esta clasificación se obtiene el concepto de salud que dice que “un individuo se encuentra sano si su variabilidad biológica individual es menor a la grupal”. Así nace la necesidad de crear valores de referencia para cada analito, que no es mas que un intervalo de unidades en las que se encuentran los valores de pacientes sanos en una población determinada. (Terréz A. 2006)

Es importante que cada laboratorio establezca los valores de referencia para su población, para reducir esta variabilidad dentro de la misma y con respecto a otras poblaciones.

Conocer estas variables ayuda a comprender qué es lo que puede salir mal durante el análisis de las muestras, puede ser que muchas veces no se hagan muy evidentes por la baja variabilidad de los resultados, es por eso que existe una forma de estimarla: la incertidumbre. Más adelante se explicará cómo estimarla.

Error total permitido

El error total o error de medición, es una suma de ambos tipos de errores: el error aleatorio y el error sistemático. En la práctica es de gran ayuda para realizar la evaluación de la competencia analítica del laboratorio, normalmente se debe hacer el cálculo del error total de acuerdo a la frecuencia con la que se lleva el control externo de la calidad.

Se calcula utilizando los datos del control de calidad interno y externo se puede evaluar la competencia y el desempeño analítico del laboratorio. Para ello se debe calcular el Error Total (ET), que es una combinación del error sistemático (sesgo) y el error aleatorio (imprecisión), normalmente el ET se presenta en porcentaje, por lo que se debe calcular primero el % del sesgo con los datos proporcionados del control de calidad externo y el CV se obtiene del control de calidad interno (Se calcula el ET por cada analito medido).

$$\%ET = \%Sesgo + 1.65\%CV$$

Se utiliza la constante estadística $Z=1.65$ para un nivel de confianza de 95%.

Normalmente el error total observado para un procedimiento de medida se compara con alguna especificación de error permitido, como los criterios CLIA para un desempeño aceptable en una evaluación de competencia. Cuando el error total observado o calculado es menor al criterio CLIA, el procedimiento de medida se desempeña dentro de los límites aceptables. Cuando el error total observado o calculado excede el criterio CLIA, es muy probable que el procedimiento de medida no pase las pruebas de evaluación de la competencia (Ver anexo 1). (Westgard J., 2013)

Buen desempeño analítico: $\%ET < \%ETA$

Incertidumbre

La existencia de errores se relaciona con las características metrológicas de los procedimientos de medida de tal forma que puede ocasionar errores considerables, mientras que otro procedimiento distinto para medir la misma magnitud puede generar resultados con escaso error, es por esto que la información del origen y la estimación del tamaño de los errores procede del estudio del procedimiento de medida que se está utilizando.

Ya se mencionó cómo estimar el error total sobre el control de calidad, en la medición de una muestra el error total del resultado es desconocido debido a que no se conoce el valor verdadero (no se puede conocer el error total si no se puede estimar el error aleatorio), sin embargo es posible atribuir una incertidumbre de medida. La incertidumbre se interpreta como la duda que existe sobre la exactitud del resultado de una medición, de tal forma que el valor obtenido se transforma en un intervalo de valores que puede tener el mesurando. La principal limitante que tiene la incertidumbre en un principio es que se asume que el error sistemático es

eliminado, corregido o ignorado, aunque en algunos casos se puede asignar una presunta distribución para incorporarlos a la incertidumbre de la medida. (Gella F., 2010)

Durante el proceso analítico, la incertidumbre de una muestra puede tener diferentes orígenes como ya se mencionó antes, incluyendo:

- Pipeteo inadecuado (tomar mayor o menor cantidad de la muestra necesaria).
- Efectos matriz o interferencias (Muestra diluida, viscosa, interferencias por fármacos, lipemia, etc.).
- Contaminación durante la preparación de la muestra.
- Sesgo debido a la rotación del personal.
- Valores asignados al material de referencia o calibración.
- Variación aleatoria.
- Variabilidad biológica.

En la estimación de la incertidumbre total, puede ser necesario tomar cada fuente y tratarla en forma separada para obtener su contribución. Es posible referirse a cada una de las contribuciones individuales, como un componente de la incertidumbre, aunque pueden simplificarse las fuentes agrupando algunas que pueden ser estimadas conjuntamente y otras pueden ser eliminadas si originan una incertidumbre menor en comparación con otras. Cuando este componente se expresa como una desviación estándar, se conoce como incertidumbre estándar (u), ésta se calcula con la desviación estándar que caracteriza la dispersión generada por la fuente de incertidumbre. Es necesario expresarla con la misma unidad: relativa (%CV) o absoluta (unidad del mesurando).

$$u = \%CV$$

$$u = \text{Desviación estándar}$$

Para estimar la incertidumbre total, llamada incertidumbre combinada (u_c), se estima una desviación estándar, igual a la raíz cuadrada de la suma positiva de la varianza total obtenida de la combinación de todas las fuentes de incertidumbre.

$$u_c = \sqrt{u_p^2 + u_q^2 + u_r^2 + \dots}$$

En donde p, q y r, indican los diferentes componentes de la incertidumbre. Traduciendo esto a la práctica, el cálculo de la incertidumbre combinada debe contener las incertidumbres estándar correspondientes a las fuentes identificadas, resulta más fácil si éstas están expresadas en porcentaje, por ejemplo:

$$u_c = \sqrt{CV_a^2 + u_{cal}^2 + u_{fc}^2}$$

En donde:

- CV_a es el %CV del control de calidad interno
- u_{cal} es la incertidumbre estándar del calibrador o del reactivo (suele estar identificado en los insertos como %CV de precisión o repetibilidad)
- u_{fc} es la incertidumbre del factor de corrección del error sistemático (únicamente si se corrige dicho error mediante un factor).
- *NOTA:* De igual forma puede ser calculada con la desviación estándar de las mismas fuentes consideradas.

Por último se puede estimar la incertidumbre expandida, ésta proporciona un intervalo en el cual se cree que cae el valor verdadero del analito con un nivel de confianza particular. Se obtiene de multiplicar la incertidumbre combinada por un “factor de cobertura” (k), el cual se elegirá dependiendo del nivel de confianza deseado: 2 para un nivel de confianza del 95% y 3 para un nivel de confianza del 99%. (Williams A., et al. 2000)

$$U = ku_c$$

Al final, la incertidumbre debe ser considerada como un intervalo que contiene el valor verdadero de una medición (con un determinado nivel de confianza), pero en el que todos los valores del intervalo tienen la misma probabilidad de ser el valor verdadero. (Gella F., 2010)

Capítulo IV: Seis Sigma en el laboratorio de química clínica

El modelo Seis Sigma constituye una estrategia global de gestión de la calidad que tiene como principal objetivo eliminar la variabilidad de los procesos, de tal forma que el número de defectos producidos se aproximen a un valor ideal de cero. Su aplicación permite subsanar al menos en parte las consecuencias de una variabilidad excesiva, lo cual se traduce directamente en una mejora de la calidad del servicio y de la eficiencia del mismo. (Pineda D., Cabezas A. 2013)

La estrategia de Seis Sigma, es también una filosofía de calidad basada en la asignación de metas alcanzables a corto plazo y enfocadas a objetivos a largo plazo. Utiliza las metas y los objetivos definidos para manejar la mejora continua a todos los niveles de cualquier empresa, y su objetivo a largo plazo sería el de diseñar procedimientos en los que se acepten solamente unos pocos defectos por millón de oportunidades, para así poder ofrecer un producto o servicio de calidad a bajo costo. Éste modelo fue implementado por Motorola® a finales de los 1980's y principios de los 90's, durante ese periodo se logró reducir el número de defectos en sus productos de 4 a 5.5 sigma, lo que resultó en un ahorro de \$2,200 millones de dólares. (Gómez F., Vilar J., Tejero M. 2003)

La metodología de la Sigma brinda una meta general para el desempeño de todos los procesos, de tal forma que seis sigmas (o seis desviaciones) de la variación de un proceso deberían ajustarse dentro de los límites de tolerancia o requisitos de la calidad del producto. Dada esta meta, es importante medir el desempeño del proceso para determinar si el mismo necesita ser mejorado.

La participación de todos los empleados es muy importante para esta metodología para poder lograr una mejora real de la calidad. Una empresa debe involucrar a todos los empleados y proporcionar las oportunidades y los incentivos para enfocar su talento y capacidad en la satisfacción de los clientes. Todos los miembros del equipo deben tener un papel bien definido, con objetivos medibles.

(Terrés A., 2007) En el modelo original de Seis Sigma existen diferentes rangos o denominaciones para los responsables del programa a distintos niveles, éstos son:

- Los "Campeones" (Champions): Son los líderes responsables de hacer que los equipos multifuncionales se centren en el desarrollo de proyectos y en la reducción de costos. También son aquellos que eligen al personal que difundirán los conocimientos de Seis Sigma y coordinarán a su vez un determinado número de proyectos, por lo tanto los campeones deben ser expertos en Seis Sigma. Usualmente los campeones son los directores generales y gerentes.
- Los "Cinturones negros" (Black Belts): Siendo una analogía con el Karate o el Tae Kwon Do, los cinturones negros son los agentes de cambio de una organización, deben tener un conocimiento avanzado de estadística ya que son los encargados de supervisar y mantener las estrategias de calidad. Generalmente son los que buscan nuevas áreas para implementar proyectos de Seis sigma.
- Los "Cinturones verdes" (Green Belts): Son personas de la organización que se dedican a llevar a cabo proyectos de Seis Sigma pero en tiempos parciales. Tienen menos responsabilidad que los cinturones negros ya que se involucran únicamente en los procesos que realizan día con día. Se encargan básicamente de ayudar a los cinturones negros a recopilar datos y están a cargo de proyectos pequeños de Seis Sigma, por lo tanto requieren de una capacitación más simplificada. (Chiarini A. 2011)

La calidad Seis Sigma es un estándar relativamente nuevo en los laboratorios clínicos y en el sector salud en general, comenzó a implementarse apenas a finales del milenio pasado y debido a la naturaleza de los procesos, la implementación del método ha sido simplificada y exitosa, no así con alcanzar realmente un nivel Seis Sigma ya que éste modelo busca tener un defecto por millón de unidades producidas. En un laboratorio promedio, que trabaje de lunes a

sábado en donde se atiendan a 200 pacientes diarios y se reporten 5 resultados por paciente, alcanzar un nivel Seis Sigma significaría encontrar un defecto cada 3 años. No significa que no sea posible, pero se necesita tener un gran volumen de trabajo para lograrlo más fácilmente. Es por eso que para el laboratorio clínico, es aceptable un Sigma mínimo de 3, y para ser considerado de excelencia se acepta un Sigma entre 4 y 5. (Ricós C., et al. 2008)

Aunque éste modelo no comenzó en el laboratorio, es una herramienta que puede ser útil, por el hecho de que se enfoca en la prevención de problemas a través de un análisis de procesos y la aplicación de métodos estadísticos. Es decir, procedimientos que son ampliamente conocidos y utilizados en muchos laboratorios.

Estadística de la Sigma

La variación respecto a un valor determinado, incluso dentro de los requisitos de calidad, puede ser la responsable de una mala decisión clínica por una mala calidad en el resultado. Se tiene que asumir con todas las consecuencias que no existen dos elementos que resulten de un mismo proceso que sean iguales. La variación es un elemento inherente a la respuesta de un proceso, se puede reducir a su mínima expresión pero nunca que sea cero.

Gran parte de los cálculos estadísticos de la metodología Sigma para medir la variación de un proceso son los que se usan cotidianamente en el laboratorio clínico, como la carta y el gráfico control (Gráfico de Levey-Jennings), por lo que resulta más sencilla la implementación del método.

Para calcular la Sigma primero hay que tener en cuenta que el cálculo se basa en una distribución normal de los datos. Imaginando que se tiene una serie de datos con una distribución normal, si se establece que la variabilidad natural de ese proceso es seis veces la desviación estándar de esa curva formada por

mediciones individuales (Figura 10), se puede comparar esta variabilidad con la siguiente especificación:

$$LNS - LNI = \text{Seis Sigma}$$

En donde:

$$LNI = \text{Límite natural inferior del proceso} = \text{media} - 3DE$$

$$LNS = \text{Límite natural superior del proceso} = \text{media} + 3DE$$

Para un proceso de laboratorio, y para cualquier otro proceso, la variabilidad natural por principio nunca va a ser igual al requisito de calidad, es por ello que para calcular la Sigma verdadera, se tiene que hacer una resta en función del requisito de calidad y de la variabilidad obtenida en el proceso, dando origen así a la fórmula que se ocupa en el laboratorio clínico para calcularla.

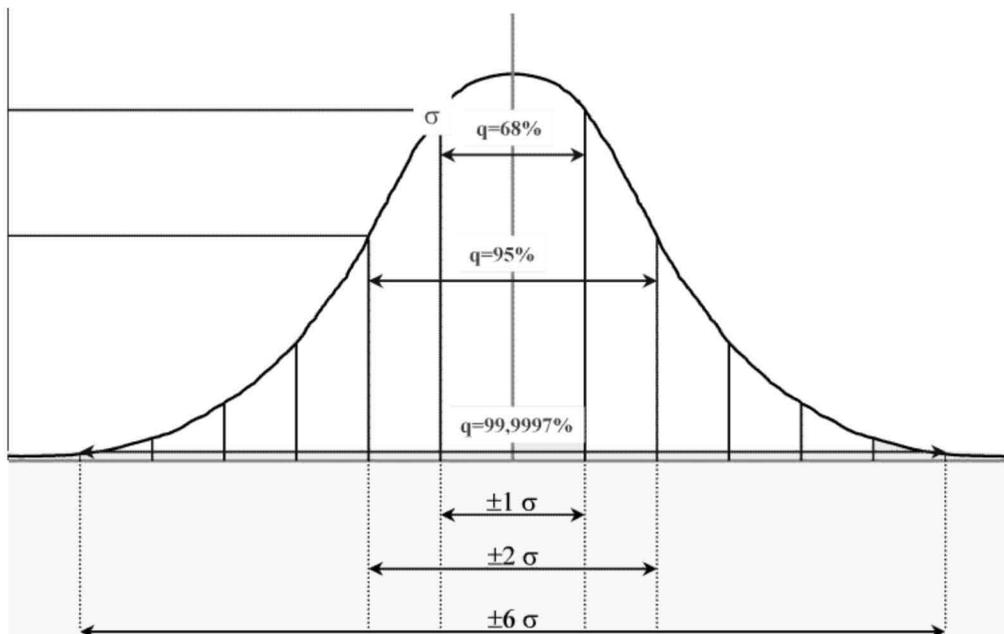


Figura 10. Distribución normal con métrica Seis Sigma

Medición de la sigma

Para realizar la medición de la sigma en el laboratorio existen dos metodologías distintas. Una se basa en el conteo de los defectos producidos por un proceso (medida de las “salidas”), y la otra basada en medir la variabilidad del proceso de manera directa (una medición predictiva).

La primera alternativa (inspeccionar las “salidas”) es ampliamente aplicada en la industria y en salud y depende del conteo del número de defectos a la salida del proceso, estimar la tasa de defectos por millón de oportunidades, y luego convertir ésa tasa a una métrica Sigma usando una tabla de conversión estándar (Anexo 2). Cada vez que se estime una tasa de error, se puede usar esta metodología para convertir la tasa de error en una métrica Sigma. Ésta medición se puede aplicar a las fases preanalítica y postanalítica del laboratorio.

La segunda alternativa (medir variabilidad) es la que se aplica para la fase analítica en el laboratorio clínico, ya que es más sencilla y más práctica que contar errores a lo largo de un muestreo puesto que a estas alturas ya se cuentan con los datos obtenidos del control de calidad, y va a depender de los requisitos de calidad, éstos pueden ser tomados a partir de los criterios que CLIA aplica a sus esquemas de evaluación de la competencia o también pueden ser seleccionados a partir de alguna otra fuente adecuada.

En resumen, para calcular la sigma de la fase analítica se necesita:

- %CV del control de calidad interno.
- %Sesgo, obtenido a partir de los datos del control de calidad externo.
- Requisito de calidad (CLIA, Variabilidad Biológica, etc.)

Siendo la fórmula para calcular la Sigma de manera muy general la siguiente:

$$\text{Sigma} = \frac{(\text{Requisito de calidad} - \% \text{Sesgo})}{\% \text{CV}}$$

Si, por ejemplo, se utilizara el requisito de calidad de CLIA del Error Total permitido (ETa), de esta manera la fórmula quedaría de la siguiente forma:

$$\text{Sigma} = \frac{(\% \text{ETa} - \% \text{Sesgo})}{\% \text{CV}}$$

A partir de ésta fórmula se estima la “Sigma” con la que se trabajó en el periodo en el que se midieron los controles, como ya se mencionó, esta medición usualmente se realiza cuando se obtienen los resultados del control de calidad externo. (Westgard J., 2013)

Una vez obtenida la medición de la Sigma, se procede a analizar el cumplimiento o incumplimiento de la meta establecida por la planeación de la calidad. Si el objetivo no se alcanzó se debe seguir el protocolo de acuerdo a lo visto en el capítulo II, y así completar el ciclo PECA. De igual forma, si el objetivo ha sido alcanzado, se deben plantear nuevos objetivos o elaborar planes de nuevos proyectos para alcanzar un nivel Seis Sigma en todas las áreas del laboratorio, incluyendo las fase preanalítica y postanalítica.

Seguimiento del control

El trabajo de la medición Sigma no termina al obtener un valor y dar por cumplido el objetivo de calidad. La importancia de este modelo radica, como ya se vio, en un ciclo indefinido de mejora continua de la calidad, una vez que se alcanza un objetivo, se fija uno nuevo y se hace lo posible por alcanzarlo. El resultado a largo plazo no sólo es económico, sino de satisfacción al saber que los resultados que se entregan a los pacientes son confiables y que gracias a ellos el clínico puede llegar a un diagnóstico certero.

El seguimiento del control de calidad mediante el Seis Sigma, le da continuidad a lo visto en el control de calidad interno, ya que una vez que se obtiene el valor Sigma de cada analito, las reglas de Westgard se van a ajustar de modo que algunas de ellas serán más estrictas en sus especificaciones. Ya se han publicado diferentes algoritmos de las Reglas de Westgard a seguir con base en la Sigma que se obtiene en el laboratorio y al número de controles que se utilizan para cada prueba.

El primer algoritmo modificado (Figura 11) muestra sólo una modificación al algoritmo original: deja de existir la regla 1_{2s} , y se añade una escala de medición Sigma en la parte inferior del algoritmo. Esta escala provee una guía sobre qué reglas deben utilizarse con base en la calidad Sigma determinada en el laboratorio.

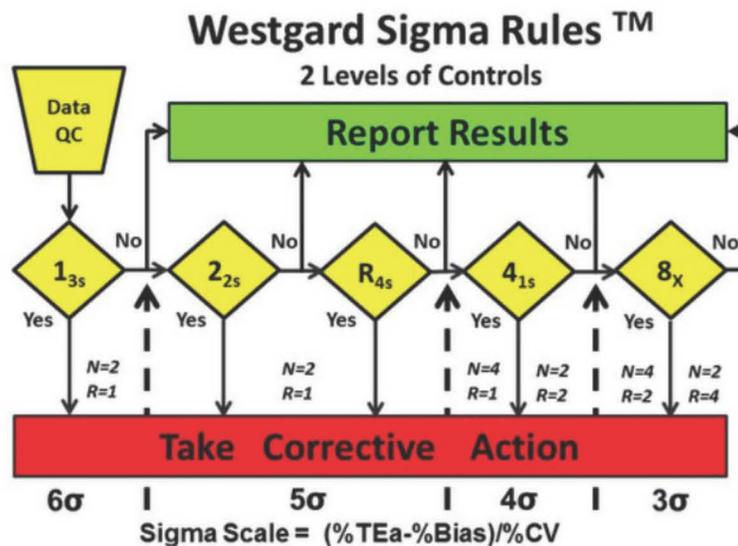


Figura 11. Reglas de Westgard para dos niveles de control

El algoritmo es similar, pero muestra datos adicionales. En primer lugar se observa la regla 1_{3s} a la misma altura del Seis Sigma, lo que quiere decir que para dos niveles de control con un nivel Seis Sigma, sólo se requiere de ésta regla, mientras se cumpla la regla, el laboratorio se mantendrá en el mismo nivel de calidad. La notación que aparece debajo significa que se requiere de una medición de ambos niveles de control por cada corrida analítica.

Para un nivel 5 Sigma, se requieren de tres reglas: 1_{3s} , 2_{2s} y R_{4s} , con una medición de ambos niveles de control para cada corrida analítica.

Para un nivel 4 Sigma, se requieren de cuatro reglas: 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} y 4_{1s} , y se tienen dos opciones: se pueden realizar cuatro mediciones de controles en una corrida analítica o alternativamente una medición de ambos niveles de control en dos corridas analítica. Esta última especificación se da en el supuesto de que en un día haya dos corridas analíticas diferentes para las cuales se medirán ambos niveles de control en cada una.

Para un nivel inferior a 4 Sigma, se requieren todas las reglas del algoritmo: 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} y 8_x , y se tienen nuevamente dos opciones: se pueden realizar cuatro mediciones de controles en dos corridas analíticas (Se tiene que dividir el día de trabajo en dos corridas analíticas) o dos mediciones de ambos niveles de control en cuatro corridas analítica, suponiendo que un día de trabajo se pueda dividir en cuatro corridas analíticas diferentes.

De igual forma, existe otro algoritmo para 3 niveles de control (Figura 12), en el cuál la interpretación será la misma que para el anterior.

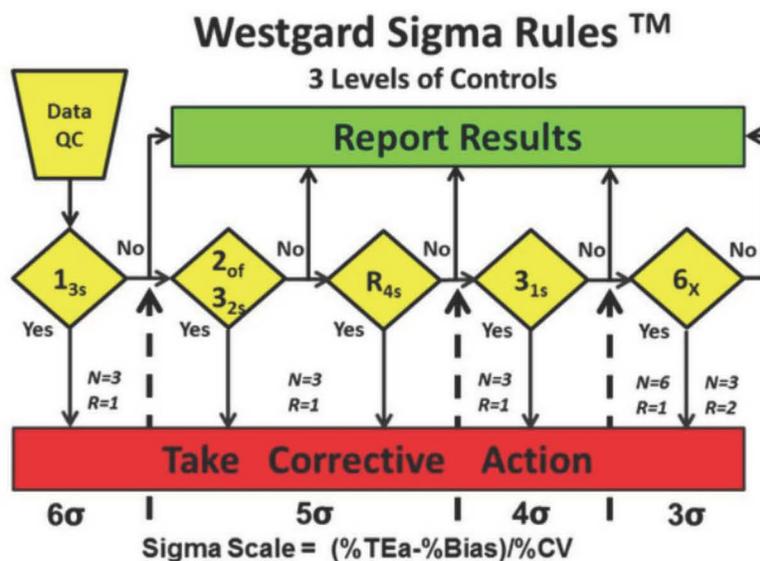


Figura 12. Reglas de Westgard para 3 niveles de control

Para un nivel Seis Sigma no hay cambios, se requiere sólo de una regla: 1_{3S} y una medición de los tres niveles de control por cada corrida analítica.

Para un nivel 5 Sigma, se requieren de tres reglas: 1_{3S} , $2de3_{2S}$ y R_{4S} , con una medición de los tres niveles de control para cada corrida analítica.

Para un nivel 4 Sigma, se requieren de cuatro reglas: 1_{3S} , $2de3_{2S}$, R_{4S} y 3_{1S} , y una medición de los tres niveles de control para cada corrida analítica.

Para un nivel inferior a 4 Sigma, se requieren todas las reglas del algoritmo: 1_{3S} , $2de3_{2S}$, R_{4S} , 3_{1S} y 6_X , y se tienen dos opciones: se pueden realizar seis mediciones de controles en una corrida analítica (Se realizan las mediciones por duplicado) o se pueden hacer dos mediciones de los tres niveles de control en dos corridas analíticas (Se tiene que dividir la carga de trabajo en dos corridas diferentes).

Muchos de los equipos automatizados actuales pueden tener un desempeño cercano al 5 o 6 Sigma, aunque sigue habiendo muchos que presentan la peculiaridad de tener un buen control de calidad convencional pero a la hora de medir la Sigma no tienen un buen desempeño. Al final, cada laboratorio necesitan determinar la Sigma con la que se desempeñan sus métodos para administrar correctamente los procedimientos técnicos. Hasta este punto, resulta muy sencillo seguir el algoritmo de las Reglas de Westgard Sigma®, lo complicado es obtener todos los datos necesarios para poder calcular la Sigma del procedimiento. (Westgard J. 2014)

Se ha explicado el procedimiento completo de cómo recopilar y analizar los datos del control de calidad en química clínica. Todos estos procedimientos se realizan cotidianamente en un laboratorio clínico a veces el trabajo se queda incompleto al no realizar el análisis correspondiente de todo el control de calidad, es por eso que se propone realizar una tabla de seguimiento que deberá ser llenada cada vez que se realice el análisis del control de calidad, de esta forma se facilitará la visualización global del control para así facilitar el darle continuidad a las acciones

correctivas cuando se requieran y aplicar siempre la mejora continua en el laboratorio (Tabla 3).

Tabla 3. Seguimiento global del control de calidad por analito.

Analito:_____		Método:_____		Equipo:_____		Turno:_____
Mes/ Periodo	Meta de calidad (%ETa)	%CV (CCI)	Desviación Estándar (CCI)	%Sesgo (CCE)	%ET (%Sesgo+1.65%CV)	Medición Sigma (%ETa -%Sesgo)/%CV

Perspectivas

El control de calidad en el laboratorio clínico ha tenido una rápida evolución en las últimas décadas, al igual que la calidad en todas las industrias. No se puede comparar el control de calidad de un laboratorio con el de una empresa de producción masiva debido a la diferencia de volumen que se trabaja en ambos, sin embargo algunos de los procedimientos de control pueden ser aplicables al laboratorio obteniendo muy buenos resultados.

Lo que se buscó al realizar el presente trabajo fue concentrar los conceptos necesarios para poder implementar y encaminar a tener un buen control de calidad en el área de química clínica. A pesar de que el control de calidad en el laboratorio comenzó a desarrollarse tiempo después que en otras industrias, los avances y cambios que ha habido desde entonces han sido significativos, tanto es así que actualmente los niveles de calidad que tienen los laboratorios más estandarizados se compara con grandes empresas de diferentes industrias que aplican la metodología Sigma. No obstante, los cambios que ha tenido el tema en tan corto tiempo han traído también algunas complicaciones, sobretodo al momento de querer implementar el control en el laboratorio por primera vez, los químicos responsables del control de calidad se encuentra con todo un mundo de posibilidades que, a primera vista, parecieran ser diversas, pero muchas veces al consultar diferentes fuentes e ir profundizando en la materia se cae en la cuenta de que la misma información puede tener diferentes terminologías o sinónimos, además de que existen muy pocas referencias bibliográficas que concentren de manera integral las prácticas del control de calidad con un lenguaje simple y unificado.

Una vez que se haya logrado implantar un buen programa de control de calidad en el laboratorio clínico, no hay que perder de vista que el siguiente paso, además de darle continuidad, es seguir actualizándose ya que la calidad forma parte de un ciclo infinito de mejora continua.

Conclusiones

El control de calidad, la estadística y la metodología Sigma, por ser temas muy amplios, no es algo que todos dentro de un laboratorio clínico conozcan y sepan llevar a cabo, por ello el presente trabajo de tesis hace una recapitulación desde lo más básico del control de calidad y reúne la información necesaria para comprender lo que se debe hacer día a día y como se puede preparar un laboratorio clínico para lograr la medición correcta de la Sigma y así tomar decisiones para mejorar la calidad de los estudios.

Las recompensas de un buen programa de control de calidad serán siempre más gratificantes para el paciente, ya que en un control de excelencia implica informar resultados certeros y con un alto valor diagnóstico, y así ayudamos a mejorar la calidad de vida.

Anexos

Anexo 1.

Tabla 4. Requisitos de calidad de CLIA (Error Total permitido) para los analitos de rutina.

Analito	%Error Total Permitido
Ácido Úrico	$\pm 17\%$
Alanina Aminotrasnferasa (ALT/TGP)	$\pm 20\%$
Albúmina	$\pm 10\%$
Amilasa	$\pm 30\%$
Aspartato aminotransferasa (AST/TGO)	$\pm 20\%$
Bilirrubinas	$\pm 20\%$
Calcio	$\pm 1 \text{ mg/dL}$
Cloro	$\pm 5\%$
Colesterol Total	$\pm 10\%$
Colesterol de Baja Densidad (C-LDL)	$\pm 12\%$
Colesterol de Alta Densidad (C-HDL)	$\pm 30\%$
Creatinfosfocinasa Total (CPK-T)	$\pm 30\%$
Creatinina	$\pm 15\%$
Fosfatasa Alcalina	$\pm 30\%$
Glucosa	$\pm 10\%$
Hierro	$\pm 20\%$
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	$\pm 20\%$
Lipasa	$\pm 30\%$
Magnesio	$\pm 25\%$
Potasio	$\pm 0.5 \text{ mmol/L}$
Proteínas Totales	$\pm 10\%$
Sodio	$\pm 4 \text{ mmol/L}$
Triacilglicéridos	$\pm 25\%$
Urea	$\pm 9\%$

Tabla 5. Requisitos de calidad actualizados en el año 2014.

Analito	%Error Total Permitido
Ácido Úrico	$\pm 15.5\%$
Alanina Aminotrasferasa (ALT/TGP)	$\pm 27.5\%$
Albúmina	$\pm 4.0\%$
Amilasa	$\pm 14.6\%$
Aspartato aminotransferasa (AST/TGO)	$\pm 16.7\%$
Bilirrubinas	$\pm 26.9\%$
Calcio	$\pm 2.5\%$
Cloro	$\pm 1.5\%$
Colesterol Total	$\pm 9.0\%$
Colesterol de Baja Densidad (C-LDL)	$\pm 11.9\%$
Colesterol de Alta Densidad (C-HDL)	$\pm 11.6\%$
Creatinfosfocinasa Total (CPK-T)	$\pm 30.3\%$
Creatinina	$\pm 8.8\%$
Fosfatasa Alcalina	$\pm 12.0\%$
Glucosa	$\pm 6.9\%$
Hierro	$\pm 30.7\%$
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	$\pm 11.4\%$
Lipasa	$\pm 37.8\%$
Magnesio	$\pm 4.8\%$
Potasio	$\pm 5.6\%$
Proteínas Totales	$\pm 3.6\%$
Sodio	$\pm 0.73\%$
Triacilglicéridos	$\pm 25.9\%$
Urea	$\pm 15.6\%$

Anexo 2.

Tabla 6. Tabla de conversión estándar para medición Sigma

Nivel Sigma	Defectos por Millón	% Defectos	% Rendimiento
0	933,193	93.3%	6.7%
1	690,000	69%	31%
2	308,537	31%	69%
2.5	158,655	15.86%	84.14%
3	66,807	7%	93%
4	6,210	0.6%	99.4%
4.5	1,350	0,14%	99.86%
5	233	0.02%	99.98%
5.5	32	0.003%	99.997%
6	3.4	0%	100%

Glosario:

Acreditación: Procedimiento por el cual una autoridad evalúa y reconoce formalmente que una organización es competente y eficaz para llevar a cabo tareas específicas.

Analito: Componente en la muestra que se quiere determinar su presencia o cantidad.

Sinónimos: Mesurando

Aberrante: Es un resultado notablemente diferente dentro de una serie de datos que estadísticamente puede alterar el resultado final.

Auditoría: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios preestablecidos.

Calibración: Ajustar, con la mayor exactitud posible, las indicaciones de un instrumento de medida con respecto a un patrón de referencia.

Calibrador: Material o sustancia preparada por un Organismo Nacional o Internacional reconocido, en que uno o varios valores son suficientemente homogéneos y bien definidos para permitir su uso para calibrar un aparato, evaluar un método analítico.

Certificación: Demostración de la capacidad para cumplir los requisitos especificados por una norma nacional o internacional.

Coeficiente de Variación (CV):

Competencia: Habilidad demostrada para aplicar conocimientos y habilidades.

Desviación Estándar: Es una medida que indica qué tan dispersos están los datos con respecto a la media. Mientras mayor sea la desviación estándar, mayor será la dispersión de los datos.

Sinónimos: Desviación típica, SD (Standard Deviation), σ (Letra griega "sigma")

Error aleatorio: Diferencia entre un resultado concreto de una medida y el resultado promedio que podría observarse con un número infinito de mediciones del mismo mensurando llevadas a cabo en condiciones de repetitividad.

Error sistemático: El valor medio que pudiera resultar de un número infinito de mediciones del mismo mensurando llevadas a cabo en condiciones de repetitividad, menos el valor verdadero del mensurando.

Error Total (%ET): Efecto combinado o neto del error aleatorio y sistemático.

Exactitud: Grado de concordancia entre el resultado de una medición y un valor verdadero del mensurando.

Sinónimos: Veracidad, accuracy.

Error Total Permitido (%ETa): Requisito de calidad analítico que establece un límite para la imprecisión y la inexactitud, y que son permitidos en solo una medición.

Incertidumbre: Parámetro asociado a los resultados de una medición que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser atribuidos al mensurando.

Indicador de calidad: Medida del grado de cumplimiento de características inherentes a un requisito establecido.

Intervalo de referencia: Intervalo específico de la distribución de valores tomados de una población de referencia sana.

Imprecisión: Grado de dispersión de los resultados independiente de las mediciones obtenidas bajo condiciones específicas. Los parámetros estadísticos que la definen son la desviación estándar y coeficiente de variación.

Inserto: Carta que contienen todos los reactivos utilizados en el laboratorio que contiene información acerca de los principios, metodología, limitaciones y condiciones metrológicas de una técnica.

Medición: Conjunto de operaciones que tienen como objetivo la determinación o característica de una magnitud.

Precisión: Grado de concordancia entre resultados obtenidos de repeticiones de la misma muestra bajo condiciones estipuladas.

Proceso: Conjunto de actividades que interactúan o que están interrelacionadas para transformar entradas en resultados.

Sesgo: Es la diferencia entre los resultados esperados y los valores de referencia aceptados.

Sinónimos: Bias, Desvío Relativo Porcentual (DRP), grado de exactitud.

Suero control: Sustancia que tiene propiedades similares a las muestras clínicas, con concentraciones conocidas que sirve para conocer la imprecisión de las mediciones.

Trazabilidad: Capacidad para seguir el histórico, la aplicación o la localización de un dato u objeto.

Validación: Confirmación, a través de la revisión de evidencia objetiva, de que los requerimientos para un uso específico han sido cumplidos.

Referencias:

- Bagnarelli A. (2009) Planificando un sistema de control de calidad interno. Introducción al Análisis Sigma-metric. Revista Bioquímica y Patología Clínica. 73 (2). 15 – 26
- Bernard J. et al. (2007). *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. España, Madrid: Marbán
- Boquet E. y Castillo M. (1995). *Mejora continua de la calidad*. México, Ciudad de México: Médica Panamericana
- Chiarini A. (2015). *From Total Quality Control to Lean Six Sigma*. Obtenido de: <http://www.springer.com/us/book/9788847026575>
- Cooper G., (1997). Sistemas de control de calidad básico e intermedio para el laboratorio clínico. Obtenido de: http://www.qcnet.com/Portals/60/PDFs/BasicQCBklt_Sp_May11.pdf
- D'Isa G. y Rubinstein M. (2009, Diciembre) *Six Sigma en el Laboratorio de Química Clínica. Bioanálisis*. Recuperado de: <http://revistabioanálisis.com>
- Dawson B., Trapp R. (1999) Bioestadística médica. México, México DF: Manual Moderno
- Dharan M. (1982) *Control de calidad en los laboratorios clínicos*. España, Madrid: Reverté.
- Fernández C. y Mazziotta D. (2005). *Gestión de la Calidad en el Laboratorio Clínico*. España, Madrid: Médica Panamericana
- Gella F., (2010) *Metrología en el Laboratorio Clínico*. España, Barcelona: BioSystems S.A.

Gómez F., Vilar J. y Tejero M. (2003). *Seis Sigma*. España, Madrid: FC

Gómez R., et al. (2015) Guía técnica para control de calidad de mediciones cuantitativas en el laboratorio clínico. Santiago, Chile: Instituto de Salud Pública

Gutiérrez H. y De la Vara R. (2013). *Control estadístico de la calidad y Seis Sigma*. México, Ciudad de México: McGraw Hill

Isikawa K. (1989). *Introducción al control de calidad*. España, Madrid: Díaz de Santos SA

Juran J. y Godfrey A. (1999). *Juran's Quality Handbook*. Estados Unidos de América, Nueva York: McGraw Hill

OMS (2010) OMS/SIGN: Carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Suiza, Ginebra: Organización Mundial de la Salud

Pineda D., Cabezas A. (2013) *Aplicación del modelo Seis Sigma en el laboratorio clínico*. España, Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica

Prat A., Tort-Martorell X., Grima P., Pozueta L. (1999) *Métodos estadísticos. Control y mejora de la calidad*. España, Barcelona: Alfaomega

Ricós C., et al. (2014) Current databases on biologic variation: pros, cons and progress, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.

Ricós C., et al. (2008) *Aplicación del modelo Seis Sigma en la mejora de la calidad analítica del laboratorio clínico*. *Revista de Laboratorio Clínico*. 2 (1). 2 – 7

Shah S., et al. (2014) *Six Sigma Metrics and Quality Control in Clinical Laboratory*. *International Journal of Medical Research and Review*. 2 (2). 140 – 149

Terrés A. (2007) *SIX SIGMA: Determinación de metas analíticas*. Revista Mexicana de Patología Clínica. 54 (1). 28 – 39

Terrés A. (2007) *Estimación de la incertidumbre y de la variabilidad total en el laboratorio clínico*. Revista Mexicana de Patología Clínica. 53 (4). 185 – 196

Vaught J., Henderson M. (2011) *Biological sample collection, processing, storage and information management*. IARC Scientific Publications. (163) 23 – 42

Ventura S., et al. (2007). *Errores relacionados con el laboratorio clínico*. Recuperado de:

Westgard J. (2011) *Quality Control: Past, Present and Future*, Recuperado de: <https://www.westgard.com>

Westgard J. (2013). *Prácticas Básicas del Control de Calidad*. Obtenido de: <https://www.westgard.com>

Westgard J. (2013). *Validación básica de método. Entrenamiento en gestión de la calidad analítica para laboratorios clínicos*. Obtenido de: <http://www.ifcc.org/>

Westgard J. (2014). *Westgard Sigma Rules*. Obtenido de: <https://www.westgard.com>

Williams A., et al. (2000) *Cuantificación de la incertidumbre en las mediciones analíticas*. Inglaterra, Londres: Eurachem