



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Uso de los Valores de Referencia del Cambio en el laboratorio clínico del Hospital Ángeles Pedregal

Tesis

Que para obtener el título de:
Especialista en Patología Clínica

Presenta:

Dra. Michelle Márquez López

Director de Tesis:

Dr. Jesús Ignacio Simón Domínguez

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 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.

Dedicatoria

A mis padres por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, por apoyarme durante mi formación profesional y personal, por escucharme y ofrecerme consejos invaluable.

A Rubén Zendejas Mejía que ha sabido motivarme para continuar y nunca renunciar, además de darme su amor incondicional y paciencia infinita.

A mis hermanos por compartir alegrías y tropiezos de los cuales salimos triunfadores.

Al Doctor Héctor Marrufo Ortega por despertar en mí el amor por esta maravillosa y poco conocida rama de la medicina.

Agradecimientos

A mis profesores de todos los niveles educativos, por inculcarme el amor por la ciencia y ayudarme a comprender cada gota del conocimiento que me transmitieron a lo largo de mi formación académica.

Al personal del laboratorio del Hospital Ángeles Pedregal por compartir su experiencia y compartir conmigo información invaluable que no se puede obtener de los libros.

A los pacientes que me permitieron aprender de sus padecimientos y acompañarlos a lo largo del proceso de su enfermedad.

Es un hecho incontrovertido que la Medicina en su ejercicio integral tiene como fin supremo la curación del enfermo, proceso en el que la Clínica representa el cerebro que actúa coordinando las acciones conducentes al logro de aquel fin, en tanto que el Laboratorio actúa no solo como un insustituible auxiliar diagnóstico, sino como un valioso recurso en el establecimiento del pronóstico y una ayuda eficaz en el control de diversos tratamientos. El Laboratorio es, en suma, como la auténtica mano derecha "*sicut dextera*" de la Clínica.

Dr. Luis Rodríguez Villa

Primer presidente de la "Asociación Mexicana de Médicos Laboratoristas"
(Actualmente "Asociación Mexicana de Patología Clínica")

Contenido

| | |
|--|--------|
| Dedicatoria..... | II |
| Agradecimientos..... | III |
| Resumen..... | - 3 - |
| Objetivo..... | - 3 - |
| Métodos..... | - 3 - |
| Resultados..... | - 3 - |
| Conclusiones | - 3 - |
| Introducción | - 4 - |
| Marco contextual..... | - 4 - |
| Abreviaturas utilizadas:..... | - 5 - |
| Antecedentes | - 5 - |
| Planteamiento del problema | - 6 - |
| Justificación..... | - 7 - |
| Hipótesis | - 7 - |
| Objetivos | - 8 - |
| Objetivo general | - 8 - |
| Objetivos específicos..... | - 8 - |
| Material y métodos..... | - 8 - |
| Diseño del estudio | - 8 - |
| Población..... | - 8 - |
| Muestra | - 8 - |
| Criterios de inclusión | - 8 - |
| Criterios de exclusión..... | - 9 - |
| Criterios de eliminación | - 9 - |
| Procedimiento..... | - 9 - |
| Análisis estadístico | - 9 - |
| Aspectos éticos y de seguridad..... | - 9 - |
| Resultados..... | - 10 - |
| TABLA 1: ÍNDICES DE INDIVIDUALIDAD ANALITOS DE HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA | - 11 - |
| TABLA 2: LÍMITES DE LOS VRC ANALITOS DE HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA | - 12 - |
| TABLA 3: MEDIAS ANUALES ANALITOS DE QUÍMICA CLÍNICA | - 13 - |
| TABLA 4: MEDIAS ANUALES ANALITOS DE HEMATOLOGÍA | - 14 - |

| | |
|---|--------|
| TABLA 5: ALERTAS VRC DEL TOTAL DE PACIENTES | - 15 - |
| TABLA 6: ALERTAS VRC PACIENTES EXTERNOS | - 16 - |
| TABLA 7: ALERTAS VRC PACIENTES INTERNOS | - 17 - |
| Discusión..... | - 18 - |
| Conclusiones..... | - 18 - |
| Conflictos de intereses..... | - 18 - |
| Referencias bibliográficas..... | - 19 - |

Resumen

Objetivo

Detectar los probables cuasi errores y los cambios significativos entre dos resultados consecutivos del mismo paciente por medio de la aplicación del Valor de Referencia del Cambio en pacientes internos y externos del Hospital Ángeles Pedregal.

Métodos

Se obtuvo una base de datos de resultados de pacientes del Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal del periodo de enero de 2013 a junio de 2018 de los analitos correspondientes a la biometría hemática, química clínica, grupo sanguíneo y Rh, se obtuvo la variabilidad analítica de los equipos utilizados en el proceso de la biometría hemática y la química sanguínea, se calcularon los índices de individualidad (II) de cada analito, se calcularon los VRC, se clasificaron los pacientes en internos y externos y se determinaron los valores límite para el VRC por cada analito con un intervalo de confianza del 95 y 99% y se analizaron los VRC que salieron de los límites establecidos.

El parámetro de grupo sanguíneo se utilizó como control para detectar probables cuasi errores.

Resultados

En las alertas comparadas por analito encontramos que las determinaciones que obtuvieron menor porcentaje de alertas fueron la Bilirrubina directa, Lipasa, Cloro y Sodio; los cuales presentan un II mayor a 0.8, en la bibliografía se recomienda utilizar solamente los analitos con un II por debajo de 0.6 para que los VRC sean de utilidad.

Los analitos con mayor porcentaje de alertas fueron los Linfocitos, la Hemoglobina, el Colesterol LDL y el Colesterol total, todos con un II inferior a 0.42, la Hemoglobina tuvo variaciones más amplias en los pacientes hospitalizados, mientras que el Colesterol LDL las tuvo en los pacientes externos, al igual que el Colesterol total. Además, la Glucosa presentó un elevado número de alertas en los pacientes internos, sin embargo, es necesario tomar con reserva estos resultados debido a que su II es de 0.75.

Conclusiones

Nuestro estudio nos permite conocer el número de alertas que obtendríamos si se implementara de manera automática el uso de los VRC en los pacientes que acuden al Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal, así como elegir los analitos en los cuales nos sería de mayor utilidad tanto dentro de la química clínica, como de la biometría hemática.

Al tener una alerta de algún paciente es importante definir los pasos a seguir de manera ordenada y estandarizada, por lo que es necesario diseñar un algoritmo de los pasos que se deben seguir en caso de que un paciente presente una o varias alertas en sus resultados.

Se recomienda ajustar los puntos de corte de acuerdo a la experiencia del hospital, así como al tipo de paciente que se está evaluando, ya sean pacientes internos o externos, ya que las alertas entre dichos pacientes presentan comportamientos distintos.

Introducción

Los resultados de los análisis clínicos juegan un papel muy importante en el tamizaje, estratificación de riesgo, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. El laboratorio clínico tiene un lugar fundamental en la interacción médico-paciente, ya que proporciona información relevante que permite que la toma de decisiones para el cuidado del paciente sea óptima. (Hallworth et al., 2015)

Hay múltiples herramientas que se utilizan para garantizar la emisión de resultados confiables en el laboratorio, entre ellas se encuentran el control de calidad interno, control de calidad externo, el desplazamiento de las medias, los límites críticos y el Valor de Referencia del Cambio (VRC). El VRC compara el resultado actual de un paciente con el resultado previo, una diferencia amplia entre dos resultados consecutivos de un mismo paciente es un indicador de que es necesario tomar medidas para garantizar que no se haya presentado un cuasi error, y en caso de que no sea así, notificar al médico sobre un cambio importante en los resultados del paciente. (Lee et al., 2016)

La utilización de intervalos de referencia poblacionales constituye la base de la interpretación de los resultados en la primera consulta de los pacientes, cuando no se tienen resultados previos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la variabilidad biológica intra-individuo es mucho menor que la variabilidad biológica inter-individuo en la mayoría de los analitos examinados; como consecuencia de esta característica, la utilidad de los intervalos de referencia poblacionales proporciona información limitada.

Algunos analitos que tienen un bajo índice de individualidad (II), que es el cociente del coeficiente de variabilidad biológica intra-individuo y el coeficiente de variabilidad biológica inter-individuo; son utilizados en el seguimiento de pacientes y en estos casos los individuos pueden tener cambios significativos; aun cuando sus resultados permanezcan dentro del intervalo de referencia poblacional, lo cual puede pasar inadvertido por el personal involucrado en su atención. Por esta razón es útil considerar el VRC en el monitoreo y seguimiento de pacientes clínicamente estables. (Ventimiglia & Bruno, 2015) (Reuni, 2011)

A pesar de ser una herramienta poderosa para la detección de errores en el laboratorio clínico, el VRC está sujeto a los límites que establece el usuario; un límite muy bajo comparado con la variabilidad biológica y la variabilidad analítica del método utilizado será excedido por muchos resultados, provocando múltiples falsos positivos; mientras que un límite muy alto tendrá como resultado muchos falsos negativos. Por lo cual es crucial establecer un límite apropiado al usar esta herramienta. (Lee et al., 2016)

Marco contextual

Variabilidad biológica intra-individuo: Fluctuación aleatoria en la concentración de un analito alrededor de su punto de equilibrio homeostático, el cual es diferente para cada individuo de la población. Se expresa normalmente como un coeficiente de variación. (Reuni, 2011)

Variabilidad biológica inter-individuo: Fluctuación aleatoria en la concentración de un analito alrededor de su punto de equilibrio homeostático en una población, suele obtenerse de estudios en

poblaciones con características específicas y es auxiliar para determinar los valores de referencia en el laboratorio. Se expresa normalmente como un coeficiente de variación. (Reuni, 2011)

Índice de individualidad (II): Es el cociente del coeficiente de variabilidad biológica intra-individuo y el coeficiente de variabilidad biológica inter/individuo. (Reuni, 2011) Cuando el índice de individualidad es bajo (menor a 0.6), existe fuerte individualidad; cuando es alto (mayor a 1.4), existe muy poca individualidad. (Ventimiglia & Bruno, 2015)

Valor de Referencia del Cambio (VRC): Se conoce así al cambio en los resultados consecutivos de un paciente. Su límite resulta de un cálculo en el que intervienen la variabilidad biológica del analito considerado y la variabilidad analítica del método empleado en el laboratorio clínico. (Isa & Rubinstein, 2012)

Cuasi error: Cualquier evento que pudo haber tenido una consecuencia adversa en el paciente, pero no la tuvo. Se distingue de un evento adverso solamente por el desenlace, el cuasi error no tiene efecto en el paciente, mientras que el evento adverso desencadena en una lesión causada por el manejo médico y no por el padecimiento subyacente del paciente. (Grober & Bohnen, 2005)

Abreviaturas utilizadas:

BUN: Nitrógeno ureico.

TGO: Aspartato aminotransferasa.

TGP: Alanino aminotransferasa.

DHL: Deshidrogenasa láctica

LDL: Lipoproteína de baja densidad

CK: Creatinquinasa.

CK-MB: Creatinquinasa fracción MB.

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

VPM: Volumen plaquetario medio.

Antecedentes

El término VRC, fue introducido por Harris y Yasaka (1983) a fin de identificar cambios significativos en el estado de los pacientes durante el monitoreo de sus enfermedades. (Ventimiglia & Bruno, 2015)

En el Consenso de Estocolmo del año 1999 se publicó una base de datos que se actualiza periódicamente, con información sobre la variabilidad biológica intra e interindividual de una gran parte de los analitos que se miden en el laboratorio. (Ventimiglia & Bruno, 2015).

Los ensayos de biomarcadores tienen una variabilidad analítica inherente. Además, hay una variación propia al sujeto a lo largo del tiempo, llamada variabilidad biológica. Dichas variaciones

son determinadas por medio de experimentación bajo condiciones controladas. Estos factores influyen en la interpretación de los resultados de laboratorio en la práctica médica.

La mayoría de los estudios de variabilidad biológica se realizan en sujetos sanos. Es importante conocer la variabilidad biológica en los sujetos sanos antes de que los resultados de una prueba puedan aplicarse en los pacientes enfermos. No debemos asumir que sólo porque un resultado sale de los valores de referencia determinados para una población o porque ha cambiado a lo largo del tiempo debe ser considerado como anormal.

El uso de la variabilidad biológica requiere de cierto contexto sobre la forma en la que se obtienen los datos. Inicialmente se reclutan sujetos sanos de edad similar a la población para la cual se pretende aplicar la prueba de laboratorio, por ejemplo, para marcadores de enfermedad cardiovascular se eligen sujetos de edad avanzada. Se intenta mantener la variación preanalítica en niveles mínimos por medio del control de factores como el flebotomista, la hora del día en que se extrae la muestra, el instrumento de medición y los calibradores, etc. Usualmente se inicia con pocos sujetos y se toman alrededor de 5 muestras de cada uno, con intervalos establecidos de acuerdo a la patología que se desea estudiar. En el caso de enfermedades cardíacas se suelen establecer intervalos desde una hora en el caso del estudio de los síndromes coronarios agudos, una semana para la evaluación de la falla cardíaca crónica, y un mes para pruebas de estadificación de riesgo coronario. Las pruebas se procesan por duplicado para determinar la variación analítica. (Wu, 2013)

Planteamiento del problema

La medicina de laboratorio se define como “la rama de la medicina en la cual muestras de tejidos, fluidos, u otras sustancias corporales son examinadas fuera del paciente” ya sea en el laboratorio o en el sitio de atención del paciente (near-patient testing o point of care testing); provee a los clínicos de información relevante, aumentando la probabilidad de que se tomen las decisiones adecuadas para que el paciente reciba una atención óptima.

A pesar de sus beneficios, también es necesario conocer las consecuencias del uso inapropiado de la medicina de laboratorio, que puede llevar a un cuidado deficiente del paciente. Lo cual se puede ver reflejado en la realización de intervenciones innecesarias, guiadas por un diagnóstico erróneo; tratamientos innecesarios; la realización de estudios diagnósticos adicionales posteriores a la detección de una “enfermedad” que resulta ser clínicamente insignificante; o la falta de tratamiento adecuado asociada a un diagnóstico correcto.

La medicina de laboratorio se ha esforzado en los últimos 30 años en mejorar el desempeño dentro del laboratorio, esto se ha hecho por medio de la estandarización y optimización de los métodos y los valores de referencia. Se han implementado programas de control de calidad externa y se ha mejorado el control de calidad interno, la consolidación de plataformas y el progreso de la automatización han mejorado la eficiencia, sin embargo, en la actualidad se ha hecho evidente que la principal vulnerabilidad del proceso del laboratorio clínico se encuentra en las etapas extra-analíticas (Hallworth et al., 2015).

En las últimas décadas se ha demostrado que las fases pre-analítica y post-analítica son más susceptibles a presentar errores; más específicamente, las etapas pre-pre-analítica

(procedimientos iniciales que se llevan a cabo para la solicitud del estudio, toma de la muestra, así como el transporte y manejo de la misma) y post-post-analítica (procedimientos finales realizados posterior a la notificación de los resultados de laboratorio) son más vulnerables a errores que comprometen la seguridad del paciente. (Plebani, 2017)

La confusión de muestras es uno de los errores preanalíticos más serios, en la actualidad se ha usado el valor de referencia del cambio para detectar este tipo de error. (Naugler & Ovens, 2012) El presente estudio pretende demostrar la utilidad del valor de referencia del cambio para la detección de cuasi errores en el laboratorio clínico, así como cambios importantes en el estado del paciente.

Justificación

Se ha demostrado que los errores en la medicina de laboratorio conllevan un riesgo para el paciente, Epner et al. han descrito 5 causas en las que el proceso de análisis clínicos puede llevarnos a un error diagnóstico en el paciente:

1. Se solicita una prueba no adecuada
2. Una prueba adecuada no es solicitada
3. El resultado de una prueba adecuada es interpretado de manera errónea
4. Se solicita una prueba adecuada, pero el resultado se retrasa o no está disponible en el momento y el lugar en el que es necesitada.
5. El resultado de una prueba solicitada adecuadamente es incorrecto

Con el fin de disminuir la frecuencia de estos errores se podría utilizar el valor de referencia del cambio para evitar el reporte de resultados incorrectos en el laboratorio clínico, así como para dirigir la atención del médico a los analitos que han presentado un cambio significativo desde la visita previa del paciente, aun cuando los resultados se encuentren dentro de los valores de referencia.

Hipótesis

El Valor de Referencia del Cambio nos permite detectar probables cuasi errores o cambios significativos entre dos resultados consecutivos del mismo paciente.

Objetivos

Objetivo general

Detectar los probables cuasi errores y los cambios significativos entre dos resultados consecutivos del mismo paciente por medio de la aplicación del Valor de Referencia del Cambio en pacientes que acuden al Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal.

Objetivos específicos

Establecer un límite individualizado de Valor de Referencia del Cambio por analito tomando en cuenta la variabilidad biológica y la variabilidad analítica.

Conocer el número de alertas que se desencadenarían en caso de usar de manera habitual esta herramienta.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

Población

Todos los pacientes de los que se procesaron estudios correspondientes a biometría hemática, química clínica, grupo y Rh en el Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal en el periodo enero de 2013 a junio de 2018 con resultados disponibles en el Sistema Integrado de Laboratorio Clínico.

Muestra

Todos los pacientes de los que se procesaron estudios correspondientes a biometría hemática, química clínica, grupo y Rh en más de una ocasión en el Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal en el periodo enero de 2013 a junio de 2018 con resultados disponibles en el Sistema Integrado de Laboratorio Clínico.

Criterios de inclusión

Pacientes externos e internos de sexo indistinto del Hospital Ángeles Pedregal en el periodo enero de 2013 a junio de 2018

Con dos o más resultados de laboratorio disponibles en el Sistema Integrado de Laboratorio Clínico para biometría hemática, química clínica y/o grupo sanguíneo y Rh.

Criterios de exclusión

Pacientes neonatos externos y de las áreas de cunas, neonatología y unidad de cuidados intensivos neonatales.

Criterios de eliminación

Pacientes con resultados fuera de la linealidad del método, que hayan sido reportados como “<” o “>”.

Procedimiento

Se obtuvo una base de datos de resultados de pacientes del Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal del periodo de enero de 2013 a junio de 2018 de los analitos correspondientes a la biometría hemática, química clínica, grupo sanguíneo y Rh, se obtuvo la variabilidad analítica de los equipos utilizados en el proceso de la biometría hemática y la química sanguínea, se calcularon los II de cada analito, se calcularon los VRC, se clasificaron los pacientes en internos y externos y se determinaron los valores límite para el VRC por cada analito con un intervalo de confianza del 95 y 99% y se analizaron los VRC que salieron de los límites establecidos.

El parámetro de grupo sanguíneo se utilizó como control para detectar probables cuasi errores.

Análisis estadístico

Se calcularon los límites del VRC con los intervalos de confianza del 95% (VRC95%) y 99% (VRC99%) por analito tomando en cuenta la variabilidad analítica y la variabilidad biológica intra-individuo con la siguiente fórmula:

$$\text{VRC\%} = \sqrt{(\text{CVA\%}^2 + \text{CVI\%}^2)}$$

Se filtraron las bases de datos por analito, Se ordenaron los datos por paciente y por fecha (del más reciente al más antiguo), se calculó el sesgo porcentual de los valores consecutivos disponibles por cada paciente y se compararon los valores obtenidos con el límite establecido del VRC95% y VRC99% por analito, tomando como alertas los valores del sesgo porcentual que sobrepasaron dicho límite. Se cuantificaron las alertas y se calculó el porcentaje de acuerdo al número total de datos disponibles.

Se realizó una comparación de las medias anuales obtenidas por cada analito y se determinó que los resultados obtenidos año tras año son comparables.

Aspectos éticos y de seguridad

Debido a la naturaleza del estudio no fue necesario obtener consentimiento informado, ya que sólo se realizó manejo matemático de resultados de laboratorio provenientes del histórico de los pacientes. Se garantiza la privacidad de los pacientes al no difundir la base de datos obtenida con algún dato que pudiera permitir la identificación del paciente.

Resultados

Se analizaron un total de 25 analitos correspondientes a química clínica, 8 de la biometría hemática y 2 como control (grupo sanguíneo y Rh), En el cálculo de los índices de individualidad se obtuvieron valores en el rango de 0.24 para la Fosfatasa alcalina a 1.01 para la Lipasa (Tabla 1), este parámetro nos permite demostrar el grado de individualidad de un analito, a menor II se espera que la utilidad de los VRC sea mayor.

Podemos observar que en los analitos con un II mayor tenemos un VRC límite más elevado (Tabla 2), lo cual se refleja en un número de alertas reducido, aún cuando tenemos variaciones importantes en los resultados de un mismo paciente, motivo por el cual en estos analitos no se recomienda utilizar el VRC ya que solo reflejará aumentos que son detectables fácilmente y que no pasan desapercibidos por el médico ni por el personal de laboratorio.

TABLA 1: ÍNDICES DE INDIVIDUALIDAD ANALITOS DE HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA

| Analito | Índice de individualidad | Analito | Índice de individualidad |
|---------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Glucosa | 0.75 | Eritrocitos | 0.51 |
| BUN | 0.65 | Hemoglobina | 0.42 |
| Creatinina | 0.40 | ADE | 0.61 |
| Ácido Úrico | 0.49 | Plaquetas | 0.42 |
| Proteínas totales | 0.59 | VPM | 0.53 |
| Albúmina | 0.67 | Leucocitos | 0.54 |
| Calcio | 0.84 | Neutrófilos | 0.52 |
| Fósforo | 0.75 | Linfocitos | 0.29 |
| Sodio | 0.86 | | |
| Potasio | 0.82 | | |
| Cloro | 0.80 | | |
| Bilirrubina total | 0.77 | | |
| Bilirrubina directa | 0.85 | | |
| Fosfatasa Alcalina | 0.25 | | |
| TGP | 0.47 | | |
| TGO | 0.53 | | |
| DHL | 0.59 | | |
| Colesterol | 0.39 | | |
| Triglicéridos | 0.61 | | |
| HDL | 0.34 | | |
| LDL | 0.38 | | |
| CK | 0.57 | | |
| CK-MB | 0.30 | | |
| Amilasa | 0.31 | | |
| Lipasa | 1.01 | | |

TABLA 2: LÍMITES DE LOS VRC ANALITOS DE HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA

| ANALITO | VRC 95% | VRC 98% | Analito | VRC 95% | VRC 98% |
|----------------------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| <i>Glucosa</i> | 16.82% | 22.14% | <i>Eritrocitos</i> | 9.51% | 12.51% |
| <i>BUN</i> | 34.34% | 45.20% | <i>Hemoglobina</i> | 8.21% | 10.80% |
| <i>Creatinina</i> | 18.85% | 24.82% | <i>ADE</i> | 10.38% | 13.67% |
| <i>Ácido Úrico</i> | 24.25% | 31.92% | <i>Plaquetas</i> | 27.90% | 36.72% |
| <i>Proteínas totales</i> | 9.79% | 12.89% | <i>VPM</i> | 13.56% | 17.85% |
| <i>Albúmina</i> | 11.53% | 15.18% | <i>Leucocitos</i> | 31.62% | 41.62% |
| <i>Calcio</i> | 7.86% | 10.35% | <i>Neutrófilos</i> | 47.73% | 62.83% |
| <i>Fósforo</i> | 23.83% | 31.37% | <i>Linfocitos</i> | 29.74% | 39.15% |
| <i>Sodio</i> | 3.77% | 4.96% | | | |
| <i>Potasio</i> | 13.40% | 17.63% | | | |
| <i>Cloro</i> | 3.45% | 4.54% | | | |
| <i>Bilirrubina total</i> | 62.15% | 81.82% | | | |
| <i>Bilirrubina directa</i> | 103.05% | 135.64% | | | |
| <i>Fosfatasa Alcalina</i> | 23.37% | 30.76% | | | |
| <i>TGO</i> | 35.56% | 46.81% | | | |
| <i>TGP</i> | 55.28% | 72.77% | | | |
| <i>DHL</i> | 26.05% | 34.29% | | | |
| <i>Colesterol</i> | 17.13% | 22.55% | | | |
| <i>Triglicéridos</i> | 55.59% | 73.18% | | | |
| <i>HDL</i> | 28.53% | 37.55% | | | |
| <i>LDL</i> | 22.46% | 29.56% | | | |
| <i>CK</i> | 66.04% | 86.93% | | | |
| <i>CK-MB</i> | 58.61% | 77.15% | | | |
| <i>Amilasa</i> | 25.53% | 33.61% | | | |
| <i>Lipasa</i> | 89.26% | 117.49% | | | |

Se realizó una comparación de las medias anuales de cada analito con el fin de demostrar que los resultados a lo largo del periodo del estudio son comparables año con año, y que no hay una variación en las determinaciones analíticas que nos impida comparar los resultados de los pacientes en un momento determinado. (Tablas 3 y 4) Además se realizó una T de Student para muestras con Varianzas iguales y se determinó que las muestras obtenidas año con año no tienen una variación significativa.

TABLA 3: MEDIAS ANUALES ANALITOS DE QUÍMICA CLÍNICA

| <i>Analito</i> | <i>Media de medias</i> | <i>Media 2013</i> | <i>Media 2014</i> | <i>Media 2015</i> | <i>Media 2016</i> | <i>Media 2017</i> | <i>Media 2018</i> |
|----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Glucosa</i> | 113.0 | 117.051 | 113.209 | 111.923 | 112.295 | 111.676 | 112.106 |
| <i>BUN</i> | 20.6 | 22.099 | 20.593 | 19.183 | 20.095 | 20.720 | 20.845 |
| <i>Creatinina</i> | 1.1 | 1.127 | 1.074 | 1.034 | 1.050 | 1.110 | 1.094 |
| <i>Ácido Úrico</i> | 5.6 | 5.328 | 5.533 | 5.402 | 5.561 | 5.850 | 5.759 |
| <i>Proteínas totales</i> | 6.6 | 6.451 | 6.770 | 6.734 | 6.614 | 6.633 | 6.648 |
| <i>Albumina</i> | 3.6 | 3.365 | 3.534 | 3.648 | 3.634 | 3.534 | 3.603 |
| <i>Calcio</i> | 9.0 | 8.865 | 8.960 | 9.032 | 8.942 | 8.980 | 9.050 |
| <i>Fósforo</i> | 3.5 | 3.480 | 3.449 | 3.430 | 3.508 | 3.451 | 3.444 |
| <i>Sodio</i> | 139.1 | 138.880 | 139.254 | 139.463 | 138.928 | 139.188 | 138.969 |
| <i>Potasio</i> | 4.2 | 4.091 | 4.175 | 4.201 | 4.213 | 4.174 | 4.142 |
| <i>Cloro</i> | 106.7 | 106.830 | 106.740 | 106.804 | 106.732 | 106.707 | 106.646 |
| <i>Bilirrubina total</i> | 1.1 | 1.321 | 1.063 | 0.979 | 0.950 | 1.112 | 1.153 |
| <i>Bilirrubina directa</i> | 0.5 | 0.612 | 0.492 | 0.400 | 0.425 | 0.577 | 0.589 |
| <i>Fosfatasa Alcalina</i> | 207.8 | 117.807 | 112.468 | 108.181 | 104.230 | 117.311 | 686.596 |
| <i>TGO</i> | 48.1 | 58.086 | 44.922 | 39.325 | 38.552 | 54.161 | 53.844 |
| <i>TGP</i> | 62.9 | 67.595 | 49.225 | 47.769 | 45.717 | 58.928 | 108.132 |
| <i>DHL</i> | 187.6 | 244.991 | 214.702 | 201.623 | 206.315 | 204.201 | 53.659 |
| <i>Colesterol</i> | 187.0 | 168.664 | 180.407 | 179.990 | 178.972 | 176.022 | 237.929 |
| <i>Triglicéridos</i> | 152.6 | 150.053 | 148.338 | 145.664 | 149.359 | 147.709 | 174.558 |
| <i>HDL</i> | 61.8 | 40.928 | 44.525 | 45.224 | 44.005 | 42.767 | 153.450 |
| <i>LDL</i> | 95.1 | 98.885 | 108.217 | 107.490 | 106.269 | 105.656 | 43.941 |
| <i>CK</i> | 427.9 | 544.919 | 514.549 | 317.802 | 612.421 | 546.717 | 31.205 |
| <i>CK-MB</i> | 97.3 | 48.636 | 45.518 | 34.144 | 48.921 | 32.396 | 374.395 |
| <i>Amilasa</i> | 77.7 | 100.338 | 79.947 | 76.856 | 73.425 | 81.613 | 54.302 |
| <i>Lipasa</i> | 57.3 | 73.361 | 50.437 | 49.741 | 51.600 | 47.441 | 71.310 |

TABLA 4: MEDIAS ANUALES ANALITOS DE HEMATOLOGÍA

| <i>Analito</i> | <i>Media de medias</i> | <i>Media 2013</i> | <i>Media 2014</i> | <i>Media 2015</i> | <i>Media 2016</i> | <i>Media 2017</i> | <i>Media 2018</i> |
|--------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Eritrocitos</i> | 4.7 | 4.634 | 4.736 | 4.747 | 4.635 | 4.552 | 4.679 |
| <i>Hemoglobina</i> | 13.8 | 13.825 | 13.865 | 13.911 | 13.666 | 13.389 | 13.857 |
| <i>ADE</i> | 12.6 | 12.727 | 12.754 | 12.309 | 12.061 | 12.375 | 13.188 |
| <i>Plaquetas</i> | 249.5 | 260.361 | 244.457 | 255.470 | 257.599 | 238.001 | 240.981 |
| <i>VPM</i> | 7.3 | 7.417 | 6.834 | 7.217 | 7.101 | 7.720 | 7.540 |
| <i>Leucocitos</i> | 8.8 | 8.859 | 8.718 | 8.944 | 8.817 | 8.561 | 8.655 |
| <i>Neutrófilos</i> | 5.9 | 5.965 | 5.871 | 5.991 | 6.022 | 5.819 | 5.823 |
| <i>Linfocitos</i> | 1.9 | 1.887 | 1.915 | 1.935 | 1.880 | 1.824 | 1.968 |

En las alertas comparadas por analito (Tablas 5, 6 y 7) observamos que las determinaciones que obtuvieron menor porcentaje de alertas fueron la Bilirrubina directa, Lipasa, Cloro y Sodio; los cuales presentan un II mayor a 0.8, en la bibliografía se recomienda utilizar solamente los analitos con un II por debajo de 0.6 para que los VRC sean de utilidad.

Los analitos con mayor porcentaje de alertas fueron los Linfocitos, la Hemoglobina, el Colesterol LDL y el Colesterol total, todos con un II inferior a 0.42, la Hemoglobina tuvo variaciones más amplias en lo paciente hospitalizados, mientras que el Colesterol LDL las tuvo en los pacientes externos, al igual que el Colesterol total. Además, la Glucosa presentó un elevado número de alertas en los pacientes internos, sin embargo, es necesario tomar con reserva estos resultados debido a que su II es de 0.75.

TABLA 5: ALERTAS VRC DEL TOTAL DE PACIENTES

| Analito | N | Alertas VRC 95% | | Alertas VRC 99% | | VRC 95% | VRC 98% |
|----------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|----------------|----------------|
| Glucosa | 173589 | 34778 | (20.03%) | 25942 | (14.94%) | 16.82% | 22.14% |
| BUN | 168010 | 24582 | (14.63%) | 15137 | (9%) | 34.34% | 45.20% |
| Creatinina | 170707 | 17892 | (10.48%) | 11195 | (6.55%) | 18.85% | 24.82% |
| Ácido Úrico | 94647 | 13474 | (14.23%) | 9528 | (10.06%) | 24.25% | 31.92% |
| Proteínas totales | 128152 | 17758 | (13.85%) | 12423 | (9.69%) | 9.79% | 12.89% |
| Albúmina | 129621 | 18852 | (14.54%) | 13624 | (10.51%) | 11.53% | 15.18% |
| Calcio | 153378 | 17640 | (11.5%) | 10937 | (7.13%) | 7.86% | 10.35% |
| Fósforo | 153973 | 24517 | (15.92%) | 15847 | (10.29%) | 23.83% | 31.37% |
| Sodio | 163929 | 8121 | (4.95%) | 4439 | (2.7%) | 3.77% | 4.96% |
| Potasio | 163723 | 10235 | (6.25%) | 5964 | (3.64%) | 13.40% | 17.63% |
| Cloro | 161713 | 8016 | (4.96%) | 3869 | (2.39%) | 3.45% | 4.54% |
| Bilirrubina total | 128516 | 9735 | (7.57%) | 5823 | (4.53%) | 62.15% | 81.82% |
| Bilirrubina directa | 128016 | 2953 | (2.3%) | 1699 | (1.32%) | 103.05% | 135.64% |
| Fosfatasa Alcalina | 135594 | 21551 | (15.89%) | 15930 | (11.74%) | 23.37% | 30.76% |
| TGO | 130121 | 21291 | (16.36%) | 15112 | (11.61%) | 35.56% | 46.81% |
| TGP | 128609 | 15627 | (12.15%) | 9589 | (7.45%) | 55.28% | 72.77% |
| DHL | 124925 | 18451 | (14.76%) | 13560 | (10.85%) | 26.05% | 34.29% |
| Colesterol | 678647 | 25932 | (3.82%) | 18816 | (2.77%) | 17.13% | 22.55% |
| Triglicéridos | 129484 | 11173 | (8.62%) | 5986 | (4.62%) | 55.59% | 73.18% |
| HDL | 120674 | 15133 | (12.54%) | 10666 | (8.83%) | 28.53% | 37.55% |
| LDL | 120343 | 25017 | (20.78%) | 19039 | (15.82%) | 22.46% | 29.56% |
| CK | 21698 | 1888 | (8.7%) | 1436 | (6.61%) | 66.04% | 86.93% |
| CK-MB | 6710 | 920 | (13.71%) | 693 | (10.32%) | 58.61% | 77.15% |
| Amilasa | 101741 | 15150 | (14.89%) | 10842 | (10.65%) | 25.53% | 33.61% |
| Lipasa | 111677 | 5330 | (4.77%) | 3589 | (3.21%) | 89.26% | 117.49% |
| Eritrocitos | 200542 | 38024 | (18.96%) | 26588 | (13.25%) | 9.51% | 12.51% |
| Hemoglobina | 200542 | 44512 | (22.19%) | 32651 | (16.28%) | 8.21% | 10.80% |
| ADE | 200542 | 14040 | (7%) | 7908 | (3.94%) | 10.38% | 13.67% |
| Plaquetas | 200542 | 24990 | (12.46%) | 15568 | (7.76%) | 27.90% | 36.72% |
| VPM | 200001 | 23354 | (11.67%) | 13049 | (6.52%) | 13.56% | 17.85% |
| Leucocitos | 200542 | 38117 | (19.01%) | 26105 | (13.02%) | 31.62% | 41.62% |
| Neutrófilos | 200542 | 35426 | (17.66%) | 23627 | (11.78%) | 47.73% | 62.83% |
| Linfocitos | 200542 | 46191 | (23.03%) | 34105 | (17%) | 29.74% | 39.15% |
| Grupo sanguíneo | 14009 | 8 | (0.05%) | 8 | (0.05%) | NA | NA |
| Rh | 14009 | 3 | (0.02%) | 3 | (0.02%) | NA | NA |

TABLA 6: ALERTAS VRC PACIENTES EXTERNOS

| Analito | N | Alertas VRC 95% | | Alertas VRC 99% | | VRC 95% | VRC 98% |
|----------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|----------------|----------------|
| <i>Glucosa</i> | 107952 | 15326 | (14.19%) | 10821 | (10.02%) | 16.82% | 22.14% |
| <i>BUN</i> | 103691 | 13152 | (12.68%) | 7703 | (7.42%) | 34.34% | 45.20% |
| <i>Creatinina</i> | 105769 | 8313 | (7.85%) | 4871 | (4.6%) | 18.85% | 24.82% |
| <i>Ácido Úrico</i> | 63958 | 7307 | (11.42%) | 4815 | (7.52%) | 24.25% | 31.92% |
| <i>Proteínas totales</i> | 87555 | 8935 | (10.2%) | 5670 | (6.47%) | 9.79% | 12.89% |
| <i>Albumina</i> | 88329 | 9317 | (10.54%) | 6152 | (6.96%) | 11.53% | 15.18% |
| <i>Calcio</i> | 93205 | 8029 | (8.61%) | 4622 | (4.95%) | 7.86% | 10.35% |
| <i>Fósforo</i> | 93053 | 11440 | (12.29%) | 6897 | (7.41%) | 23.83% | 31.37% |
| <i>Sodio</i> | 96885 | 3585 | (3.7%) | 1868 | (1.92%) | 3.77% | 4.96% |
| <i>Potasio</i> | 96951 | 5000 | (5.15%) | 2762 | (2.84%) | 13.40% | 17.63% |
| <i>Cloro</i> | 95957 | 3341 | (3.48%) | 1515 | (1.58%) | 3.45% | 4.54% |
| <i>Bilirrubina total</i> | 87866 | 5648 | (6.42%) | 3271 | (3.72%) | 62.15% | 81.82% |
| <i>Bilirrubina directa</i> | 87525 | 1596 | (1.82%) | 876 | (1%) | 103.05% | 135.64% |
| <i>Fosfatasa Alcalina</i> | 90970 | 13856 | (15.23%) | 10144 | (11.15%) | 23.37% | 30.76% |
| <i>TGO</i> | 88806 | 12604 | (14.19%) | 8607 | (9.69%) | 35.56% | 46.81% |
| <i>TGP</i> | 88039 | 10278 | (11.67%) | 6254 | (7.1%) | 55.28% | 72.77% |
| <i>DHL</i> | 84822 | 10763 | (12.68%) | 7863 | (9.27%) | 26.05% | 34.29% |
| <i>Colesterol</i> | 92108 | 16664 | (18.09%) | 11777 | (12.78%) | 17.13% | 22.55% |
| <i>Triglicéridos</i> | 89951 | 7609 | (8.45%) | 3983 | (4.42%) | 55.59% | 73.18% |
| <i>HDL</i> | 83958 | 9039 | (10.76%) | 6311 | (7.51%) | 28.53% | 37.55% |
| <i>LDL</i> | 83542 | 16675 | (19.96%) | 12547 | (15.01%) | 22.46% | 29.56% |
| <i>CK</i> | 13979 | 997 | (7.13%) | 786 | (5.62%) | 66.04% | 86.93% |
| <i>CK-MB</i> | 3110 | 302 | (9.71%) | 227 | (7.29%) | 58.61% | 77.15% |
| <i>Amilasa</i> | 68301 | 7950 | (11.63%) | 5312 | (7.77%) | 25.53% | 33.61% |
| <i>Lipasa</i> | 75135 | 2690 | (3.58%) | 1772 | (2.36%) | 89.26% | 117.49% |
| <i>Eritrocitos</i> | 120145 | 17531 | (14.59%) | 11535 | (9.6%) | 9.51% | 12.51% |
| <i>Hemoglobina</i> | 120145 | 21110 | (17.57%) | 14523 | (12.08%) | 8.21% | 10.80% |
| <i>ADE</i> | 120145 | 9726 | (8.09%) | 5327 | (4.43%) | 10.38% | 13.67% |
| <i>Plaquetas</i> | 120145 | 13328 | (11.09%) | 8291 | (6.9%) | 27.90% | 36.72% |
| <i>VPM</i> | 119828 | 14175 | (11.82%) | 7755 | (6.47%) | 13.56% | 17.85% |
| <i>Leucocitos</i> | 120145 | 19821 | (16.50%) | 13451 | (11.20%) | 31.62% | 41.62% |
| <i>Neutrófilos</i> | 120145 | 18928 | (15.75%) | 12591 | (10.47%) | 47.73% | 62.83% |
| <i>Linfocitos</i> | 120145 | 22720 | (18.91%) | 16290 | (13.55%) | 29.74% | 39.15% |
| <i>Grupo sanguíneo</i> | 9832 | 8 | (0.08%) | 8 | (0.08%) | NA | NA |
| <i>Rh</i> | 9832 | 3 | (0.03%) | 3 | (0.03%) | NA | NA |

TABLA 7: ALERTAS VRC PACIENTES INTERNOS

| Analito | N | Alertas VRC 95% | | Alertas VRC 99% | | VRC 95% | VRC 98% |
|----------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|----------------|----------------|
| Glucosa | 65637 | 19452 | (29.63%) | 15121 | (23.03%) | 16.82% | 22.14% |
| BUN | 64319 | 11430 | (17.77%) | 7434 | (11.55%) | 34.34% | 45.20% |
| Creatinina | 64938 | 9579 | (14.75%) | 6324 | (9.73%) | 18.85% | 24.82% |
| Ácido Úrico | 30689 | 6167 | (20.09%) | 4713 | (15.35%) | 24.25% | 31.92% |
| Proteínas totales | 40597 | 8823 | (21.73%) | 6753 | (16.63%) | 9.79% | 12.89% |
| Albúmina | 41292 | 9535 | (23.09%) | 7472 | (18.09%) | 11.53% | 15.18% |
| Calcio | 60173 | 9611 | (15.97%) | 6315 | (10.49%) | 7.86% | 10.35% |
| Fósforo | 60920 | 13077 | (21.46%) | 8950 | (14.69%) | 23.83% | 31.37% |
| Sodio | 67044 | 4536 | (6.76%) | 2571 | (3.83%) | 3.77% | 4.96% |
| Potasio | 66772 | 5235 | (7.84%) | 3202 | (4.79%) | 13.40% | 17.63% |
| Cloro | 65756 | 4675 | (7.11%) | 2354 | (3.58%) | 3.45% | 4.54% |
| Bilirrubina total | 40650 | 4087 | (10.05%) | 2552 | (6.27%) | 62.15% | 81.82% |
| Bilirrubina directa | 40491 | 1357 | (3.35%) | 823 | (2.03%) | 103.05% | 135.64% |
| Fosfatasa Alcalina | 44624 | 7695 | (17.24%) | 5786 | (12.96%) | 23.37% | 30.76% |
| TGO | 41315 | 8687 | (21.02%) | 6505 | (15.74%) | 35.56% | 46.81% |
| TGP | 40570 | 5349 | (13.18%) | 3335 | (8.22%) | 55.28% | 72.77% |
| DHL | 40103 | 7688 | (19.17%) | 5697 | (14.2%) | 26.05% | 34.29% |
| Colesterol | 586539 | 9268 | (1.58%) | 7039 | (1.2%) | 17.13% | 22.55% |
| Triglicéridos | 39533 | 3564 | (9.01%) | 2003 | (5.06%) | 55.59% | 73.18% |
| HDL | 36716 | 6094 | (16.59%) | 4355 | (11.86%) | 28.53% | 37.55% |
| LDL | 36801 | 8342 | (22.66%) | 6492 | (17.64%) | 22.46% | 29.56% |
| CK | 7719 | 891 | (11.54%) | 650 | (8.42%) | 66.04% | 86.93% |
| CK-MB | 3600 | 618 | (17.16%) | 466 | (12.94%) | 58.61% | 77.15% |
| Amilasa | 33440 | 7200 | (21.53%) | 5530 | (16.53%) | 25.53% | 33.61% |
| Lipasa | 36542 | 2640 | (7.22%) | 1817 | (4.97%) | 89.26% | 117.49% |
| Eritrocitos | 80397 | 20493 | (25.48%) | 15053 | (18.72%) | 9.51% | 12.51% |
| Hemoglobina | 80397 | 23402 | (29.1%) | 18128 | (22.54%) | 8.21% | 10.80% |
| ADE | 80397 | 4314 | (5.36%) | 2581 | (3.21%) | 10.38% | 13.67% |
| Plaquetas | 80397 | 11662 | (14.5%) | 7277 | (9.05%) | 27.90% | 36.72% |
| VPM | 80173 | 9179 | (11.44%) | 5294 | (6.6%) | 13.56% | 17.85% |
| Leucocitos | 80397 | 18296 | (22.76%) | 12654 | (15.74%) | 31.62% | 41.62% |
| Neutrófilos | 80397 | 16498 | (20.52%) | 11036 | (13.72%) | 47.73% | 62.83% |
| Linfocitos | 80397 | 23471 | (29.19%) | 17815 | (22.15%) | 29.74% | 39.15% |
| Grupo sanguíneo | 4177 | 0 | (0%) | 0 | (0%) | NA | NA |
| Rh | 4177 | 0 | (0%) | 0 | (0%) | NA | NA |

Discusión

El VRC es una manera objetiva de medir la variación entre dos resultados consecutivos del mismo paciente en el laboratorio clínico, puede ser utilizado tanto como una herramienta de validación, como para detectar cuasi errores y para cambios que pueden ser de significancia clínica en nuestros pacientes, ameritando en ocasiones que se notifique al médico tratante.

Es necesario estudiar la causa de los VRC que sobrepasen el límite establecido con el fin de descartar que sean causados por un cuasi error (muestra mal etiquetada, paciente en condiciones no adecuadas para la determinación del analito estudiado, error de captura...) y tomar una decisión en el laboratorio de: repetición del estudio, complementar con otra prueba, análisis de la etapa pre-analítica, solicitud de una nueva muestra; comunicación con el médico o incorporación de una advertencia en el resultado proporcionado al médico.

Conclusiones

Nuestro estudio nos permite conocer el número de alertas que obtendríamos si se implementara de manera automática el uso de los VRC en los pacientes que acuden al Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal, así como elegir los analitos en los cuales nos sería de mayor utilidad tanto dentro de la química clínica, como de la biometría hemática.

Al tener una alerta de algún paciente es importante definir los pasos a seguir de manera ordenada y estandarizada, por lo que es necesario diseñar un algoritmo de los pasos que se deben seguir en caso de que un paciente presente una o varias alertas en sus resultados.

Se recomienda ajustar los puntos de corte de acuerdo a la experiencia del hospital, así como al tipo de paciente que se está evaluando, ya sean pacientes internos o externos, ya que las alertas entre dichos pacientes presentan comportamientos distintos.

Es necesario realizar un estudio prospectivo para intentar determinar si el origen de las alertas obtenidas corresponde a un cuasi-error o a un cambio significativo en el estado del paciente.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Grober, E. D., & Bohnen, J. M. A. (2005). Defining medical error. *Canadian Journal of Surgery*, 48(1), 39–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Hallworth, M. J., Epner, P. L., Ebert, C., Fantz, C. R., Faye, S. A., Higgins, T. N., ... Vanstapel, F. (2015). Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. *Clinical Chemistry*, 61(4), 589–599. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.232629>
- Isa, D. G. D., & Rubinstein, M. (2012). Originales Interpretando Los Resultados Del Laboratorio : Valor De Referencia De Cambio Y Delta Check. *Medicina Infantil*, XIX, 8–13.
- Lee, J., Kim, S. Y., Kwon, H. J., Lee, H. K., Kim, Y., & Kim, Y. (2016). Usefulness of biological variation in the establishment of delta check limits. *Clinica Chimica Acta*, 463, 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.08.007>
- Naugler, C., & Ovens, K. (2012). How useful are delta checks in the 21st century? A stochastic-dynamic model of specimen mix-up and detection. *Journal of Pathology Informatics*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.93402>
- Plebani, M. (2017). Performance specifications for the extra-analytical phases of laboratory testing: Why and how. *Clinical Biochemistry*, 50(10–11), 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.002>
- Reuni, X. V. (2011). Estimación de la Variabilidad Biológica y los Valores de Referencia del Cambio (VRC) para una Población Geriátrica en Pruebas Frecuentes del Laboratorio Clínico y Hematológico . Pineda Tenor D *, Rodelgo Jiménez L *, Ramos Corral R *, Lamuña Sánchez D *, 6000, 30–31.
- Ventimiglia, F. D., & Bruno, J. J. (2015). ARTÍCULO ORIGINAL PACIENTES ONCOLÓGICOS, 20, 86–90.
- Wu, A. H. B. (2013). Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: Implications for biomarker-guided therapy. *Current Heart Failure Reports*, 10(4), 434–440. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0156-6>