

Evolución del desempeño analítico en la determinación del perfil lipídico en laboratorios clínicos de Mérida-Venezuela.

Evolution of the analytical performance in the determination of the lipid profile in clinical laboratories from Mérida-Venezuela.

López María, Molina Karla y Rodríguez Norys.*

Universidad de Los Andes. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Escuela de Bioanálisis. Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Mérida-Venezuela.

Recibido noviembre 2009 - Aceptado febrero 2010

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la evolución del desempeño analítico de los laboratorios clínicos de Mérida en la determinación del perfil lipídico, se utilizaron los resultados de las 8 primeras encuestas del Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Universidad de Los Andes (PEEC-ULA) con el fin de evaluar la aceptabilidad y la dispersión obtenida para colesterol total (CT) y de las HDL (C-HDL), así como triglicéridos (TG). La aceptabilidad fue evaluada según los porcentajes de laboratorios que obtuvieron desvíos relativos porcentuales (DRP) dentro de los límites permisibles, al comparar el resultado de cada laboratorio con el valor de consenso obtenido para el total de laboratorios participantes, y según el método utilizado con mayor frecuencia por los mismos. La dispersión fue medida en términos de coeficiente de variación (CV) interlaboratorio. El porcentaje de aceptabilidad osciló entre 67% y 87% para CT; 50% y 90% para TG y entre 37% y 57% para C-HDL. Los CV mostraron una media de 8%, 14% y 23% para CT, TG y C-HDL, respectivamente. Se concluyó que la evolución en el desempeño analítico para colesterol total y triglicéridos fue favorable, y la probabilidad de lograr la transferibilidad de resultados a corto plazo para ellos es mayor que para C-HDL.

PALABRAS CLAVE

Evaluación externa de la calidad, aceptabilidad, dispersión interlaboratorio.

ABSTRACT

In order to evaluate the evolution of the analytical

performance of the lipid profile determination of clinical laboratories from Mérida, results of the first eight surveys of the External Quality Assessment Program of the University of Los Andes (PEEC-ULA) were used to evaluate the acceptability and dispersion obtained for total cholesterol (CT) and HDL cholesterol (HDL-C) as well as triglycerides (TG). The acceptability was evaluated based on the percentages of laboratories that obtained percent relative deviation (DRP) inside of the permissible limits. For this, the result of each laboratory was compared with the obtained consensus value for the total of participating laboratories and for the method used most frequently by them. The dispersion was measured in terms of inter-laboratory variation coefficient (CV). The acceptability ranged between 67% and 87% for CT, 50% and 90% for TG and between 37% and 57% for HDL-C. CV showed means of 8%, 14% and 23% for CT, TG and HDL-C, respectively. It was concluded that the evolution of the analytical performance for total cholesterol and triglycerides was favorable, and that they can achieve more short-term transferability than the HDL-C.

KEY WORDS

External quality assessment, acceptability, inter-laboratory dispersion.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre los principales problemas de salud pública en el mundo, y constituyen la primera causa de muerte en la población mayor de 30 años [1, 2]. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que

*Correspondencia al autor: peec@ula.ve

en el 2005, estas enfermedades ocasionaron el 30% de las muertes a nivel mundial y que anualmente aumentará dicha mortalidad. Considera que para el 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por esta causa, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares [3]. En el caso de Venezuela, las estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud indican, que en el 2007, las enfermedades del corazón representaron la primera causa de muerte, con un 20,18% del total de las mismas [4].

Dichas enfermedades tienen una etiología multifactorial y presentan asociaciones muy importantes con factores de riesgo como: abuso del tabaco, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, inactividad física y dislipidemias [1,5].

Entre estas últimas se encuentran: niveles elevados de colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y de triglicéridos (TG), así como niveles disminuidos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). Estos niveles son susceptibles de mejorar si las personas modifican su estilo de vida [1,6,7], de ahí que los niveles resultantes de su determinación se emplean de forma rutinaria para el diagnóstico, control del tratamiento y prevención de las dislipidemias [6,8].

Estas determinaciones del perfil lipídico se realizan en los laboratorios clínicos mediante procedimientos analíticos que requieren habilidad y destreza por parte del analista con el fin de proporcionar resultados confiables, lo cual se verifica en términos de exactitud y precisión [9,10].

La precisión se evalúa en el control de calidad interno (CCI) [11,12], a través de sistemas de control de calidad, basados en las reglas múltiples de Westgard [11]. Mientras que para evaluar la exactitud, el laboratorio participa en algún programa de evaluación externa de la calidad (PEEC) [10]. Estos programas permiten una comparación retrospectiva y objetiva de los resultados de los diferentes laboratorios en una o más muestras suministradas con ese propósito por un evaluador externo al laboratorio [13].

La evaluación se lleva a cabo mediante el envío de materiales de control a los laboratorios participantes, que deben analizarlas como si fueran muestras de pacientes y enviar los resultados al evaluador [10, 12,14], quien determina la exactitud de ésta y la dispersión entre los laboratorios [10, 15].

La aplicación de estos PEEC han contribuido significativamente a mejorar la variabilidad en los

resultados de los exámenes de laboratorio [15]. Así, el PEEC para análisis de lípidos séricos en Costa Rica reveló una notoria disminución en la dispersión de los resultados para el C-HDL durante los años 2000 y 2001 [16]; mientras que, en laboratorios clínicos de Mérida-Venezuela, se evidenció que en la determinación de TG, a diferencia de CT, los laboratorios participantes no obtuvieron exactitud ni precisión interlaboratorio, y sus resultados no eran transferibles [17]. De allí que, se espera que al continuar la ejecución de la evaluación externa de la calidad en la determinación del perfil lipídico en esta región, exista una mejoría en la misma. Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la evolución del desempeño analítico de laboratorios clínicos de Mérida en la determinación de dicho perfil mediante este tipo de programas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el presente estudio se utilizaron las ocho primeras encuestas del Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Universidad de Los Andes (PEEC-ULA), llevadas a cabo entre los años 2006 y 2008 en 58 laboratorios del estado Mérida, los cuales aceptaron participar y se encuentran inscritos en el referido programa, identificados con un código confidencial asignado a cada uno. Para ello, informaron el tipo de método analítico utilizado, instrumento de medición, reactivos, calibración, estándar, temperatura y longitud de onda, mediante una planilla de códigos.

A cada laboratorio participante se le entregó bimensualmente un suero control liofilizado, acompañado de una hoja de instrucciones para su manejo, donde se indicaba el modo de reconstitución recomendado por el fabricante y que éste debía ser tratado como la muestra de un paciente. Estos sueros controles se encontraban valorados por el método de referencia para CT (Abell y Kendall) [18] y C-HDL (Precipitación con sulfato de Dextran-Mg Abell y Kendall) [18] en el Laboratorio de Referencia y Estandarización en Química Clínica (LARESBI) de la Fundación Bioquímica Argentina. Se utilizaron sueros con concentraciones dentro (encuestas 1,4,5,6,7,y 8) y superior (encuestas 2 y 3) al rango de referencia para cada analito.

A dichos sueros se le determinaron los componentes del perfil lipídico en estudio y el resultado fue registrado en una planilla destinada a tal fin, la cual fue devuelta al PEEC-ULA para la evaluación de los mismos.

Los resultados de cada análisis fueron ingresados

en un programa estadístico utilizado por el PEEC de la referida Fundación en el sub-programa de Química Clínica Edición Internacional, versión 1.1 y cedido al PEEC-ULA en el año 2005. Mediante este programa se efectuó el cálculo del valor de consenso (VC) para el total de los laboratorios participantes (“Todos”= sin discriminación de métodos) y para el grupo de laboratorios con el método utilizado con mayor frecuencia (“por método”). Así, el VC a ser utilizado como valor verdadero en cada evaluación de exactitud, fue obtenido con la media de los resultados de los laboratorios, exceptuando los valores que excedían a las ± 3 desviaciones estándar (DE) (valores “aberrantes”).

Luego se procedió a determinar la exactitud de cada laboratorio mediante el cálculo del Desvío Relativo Porcentual de cada análisis comparando su resultado (VO) con respecto al VC calculado para “Todos” y “por método”, mediante la expresión: $DRP = (VO - VC / VC) \times 100$. A su vez, se calculó el DRP del valor obtenido por cada laboratorio con respecto al valor informado por el LARESBIIC según el método de referencia para CT y C-HDL.

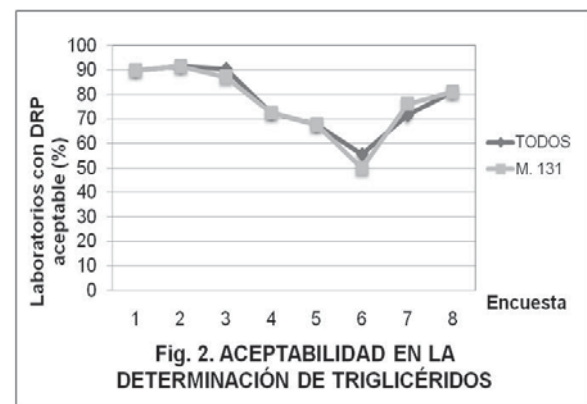
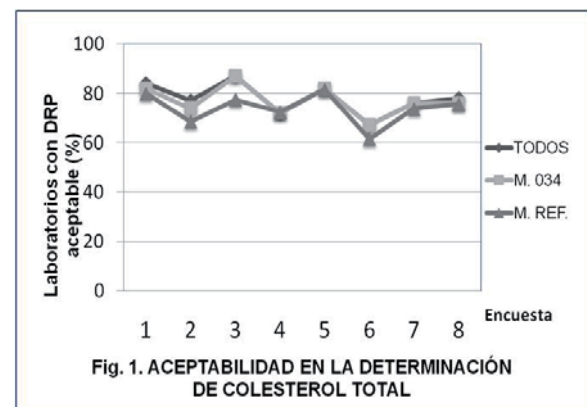
De igual manera, se calcularon los coeficientes de variación para “Todos” y “por método”; para ello, se utilizó la media de los resultados de los laboratorios (VO_i) para cada análisis y su correspondiente desviación estándar (DE): $CV = (DE / VO_i) \times 100$.

La evolución del desempeño de los laboratorios en las determinaciones se analizó en función de la aceptabilidad y la dispersión obtenidas para cada encuesta. Dicha aceptabilidad, se evaluó en términos del porcentaje de laboratorios cuyo resultado obtuviera un DRP dentro de los límites permisibles para cada analito (entre -10 y +10 para colesterol total y entre -15% y +15% para triglicéridos y C-HDL) en cada una de las encuestas. Por su parte, la dispersión de los resultados de los laboratorios se verificó a través de los CV interlaboratorio de cada encuesta, con el fin de evaluar el avance de los laboratorios en cuanto a la armonización de sus resultados colectivos y, a través de ello, la posible transferibilidad de resultados para los parámetros evaluados (TG, CT, C-HDL). Los CV analíticos permisibles para la imprecisión, según los criterios de variabilidad biológica son: 2,7% para CT, 3,6% para C-HDL y 10,45% para TG [19].

RESULTADOS

Los resultados de la aceptabilidad se muestran en las figuras 1, 2 y 3 a través del DRP por encuesta.

Así, en la determinación de CT (Fig. 1) se puede apreciar 67% a 87% de laboratorios con DRP aceptable a lo largo de las 8 encuestas. Al comparar los resultados de los laboratorios con respecto al valor asignado por el LARESBIIC con el método de referencia, la aceptabilidad hallada fue similar a la obtenida “por método” (M.034: acoplamiento de enzimas colesterol esterasa, colesterol oxidasa, peroxidasa) y para “Todos”. Se observó un mayor porcentaje de aceptabilidad para la encuesta 5 (82%); mientras que para TG (Fig. 2) se aprecia un comportamiento diferente en la aceptabilidad de los laboratorios “por método” en las concentraciones normales y elevadas (M.13: Lipasa-Glicerol Quinasa-Peroxidasa) y para “Todos”. En la determinación de C-HDL (Fig. 3) fue notable, que tanto en los resultados para “Todos”, como para el método precipitación con ácido fosfotúngstico/ Mg^{++} (“por método”: M. 231), se presentó una gran fluctuación en la aceptabilidad a lo largo de las 8 encuestas aplicadas, alcanzando un máximo en la encuesta 4 (61,54 %) para “Todos” y en la encuesta 7 para el M. 231 (61,54 %). Con respecto al método de referencia se apreció que, salvo para las encuestas 1 y 6, el porcentaje de aceptabilidad fue menor.



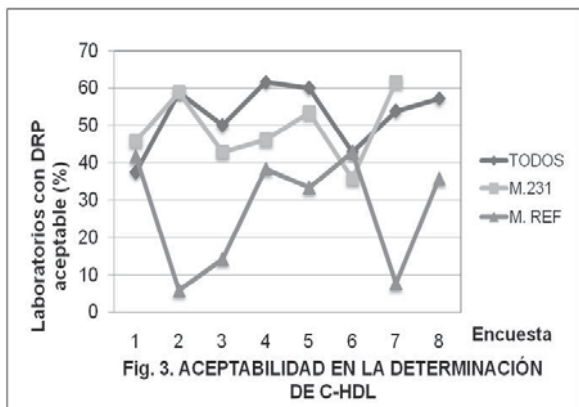


Fig. 3. ACEPTABILIDAD EN LA DETERMINACIÓN DE C-HDL

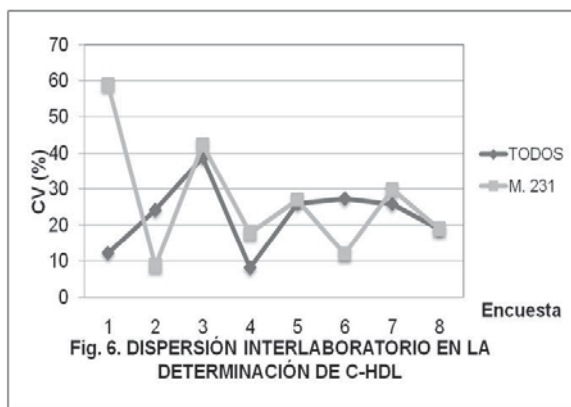


Fig. 6. DISPERSIÓN INTERLABORATORIO EN LA DETERMINACIÓN DE C-HDL

Los resultados de la dispersión interlaboratorio se presentan en las figuras 4, 5 y 6 a través del CV por encuesta. Para el CT (Fig.4) existió una media de CV de $8,21 \pm 2,09\%$ para “Todos” y $8,19 \pm 2,13\%$ para el M.034. En la determinación de TG (Fig.5), se observó una mayor imprecisión en los resultados de los laboratorios, reflejado en valores de CV entre $9,21\%$ y $19,61\%$, con una media de $14,33 \pm 3,67\%$ para “Todos” y $9,21\%$ y $19,38\%$ con una media de $14,08 \pm 3,70\%$ para el M.131. En el caso del C-HDL (Fig.6), la dispersión fue elevada, al presentar mayores CV en comparación con los otros analitos en estudio. Para los laboratorios que utilizan el M. 231 se obtuvo una media de $26,92 \pm 16,74\%$, mientras que para “Todos” la media fue de $22,66 \pm 9,55\%$.

DISCUSIÓN

Los porcentajes de aceptabilidad encontrados en la determinación de CT resultaron estadísticamente similares ($p \leq 0,05$) a los reportados por Cunningham y col. [16] para laboratorios costarricenses, cuyas medias de aceptabilidad para los años 1995 a 2001 fluctuaron entre el $61,4\%$ y $82,7\%$ para CT. A su vez, los resultados para el M.034 resultaron superiores ($p \leq 0,05$) a los obtenidos por Molina y col. [17] en el 2003, para un grupo de 14 laboratorios de Mérida, los cuales obtuvieron entre 57% y 71% de aceptabilidad para este analito, empleando el mismo método. No obstante, se observó fluctuación en la aceptabilidad y no una mejoría constante a medida que avanza la participación de laboratorios en el programa, conducta similar a la observada en el estudio de Cunningham y col. [16] en laboratorios costarricenses. Ello pudiera tener su origen en la variabilidad en el número de participantes para cada encuesta, tanto por el ingreso de nuevos laboratorios, como por la inconstancia en la respuesta de dichos laboratorios. Sin embargo, es notorio la mayor aceptabilidad en la encuesta 3 con respecto a la 2, en las que se repitió el envío de un mismo suero de concentración elevada del analito, lo cual podría indicar que a este nivel los laboratorios tendieron a mejorar de manera importante su desempeño. Además, los resultados con el método de referencia fueron similares a los obtenidos con el valor de consenso, validando los mismos y reforzando la existencia de una aceptabilidad bastante buena para los laboratorios participantes.

A su vez, la existencia de un comportamiento diferente en la aceptabilidad de los laboratorios en las concentraciones “normales” y elevadas de TG con el M.131 y para “Todos”, indican que los laboratorios obtienen mejores resultados para niveles elevados. Esta situación pudiera tener explicación similar

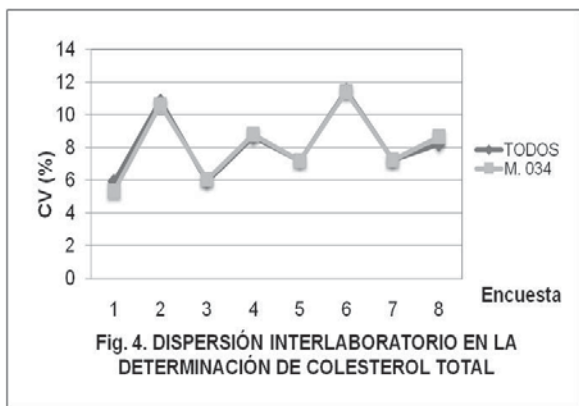


Fig. 4. DISPERSIÓN INTERLABORATORIO EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL

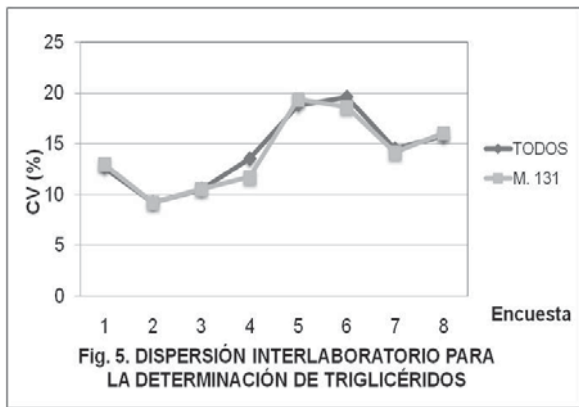


Fig. 5. DISPERSIÓN INTERLABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS

a la referida para el CT; sin embargo, el aumento de aceptabilidad de manera inmediata pudiera indicar la pronta respuesta de los laboratorios a tal situación, poniendo de manifiesto el interés en la mejoría de su desempeño. Al comparar los resultados obtenidos sin discriminación de métodos con el PEEC costarricense [20], se observa que los valores encontrados fueron similares ($p \leq 0,05$) para ambos programas al reportar valores de 55% a 91% con una media de 76% para el PEEC-ULA, y valores entre 50% a 100% con una media de 75% en el PEEC costarricense [20]. Mientras que, “por método”, la aceptabilidad obtenida en el presente estudio para niveles elevados fué superior (90% a 91%) a la reportada por Molina y col. [17] en el 2003 (57% a 64%); pero llega a ser similar ($p \leq 0,05$) en ambos estudios para los niveles de TG dentro del rango de referencia; a pesar de que, como en el caso de la evaluación externa en Costa Rica, el límite de aceptabilidad de dicho estudio fue mas elevado y, por tanto, mas asequible de obtener que el empleado en el presente trabajo.

Por su parte, la comparación de los resultados obtenidos, con los arrojados por el PEEC costarricense [20] en la determinación de C-HDL demuestra que existe un menor ($p \leq 0,05$) número de laboratorios con DRP aceptable, ya que ellos obtuvieron valores entre el 51,1% y 85,9% de aceptabilidad; no existiendo reportes anteriores de la misma región para este analito. Además, al observar el desempeño de los laboratorios en el caso de la encuesta 6, donde se presenta el mayor porcentaje de aceptabilidad, resulta paradójico, si se toma en cuenta lo encontrado en dicha encuesta para CT y TG. Es importante destacar que en dicha encuesta existió el ingreso de laboratorios, de los cuales, solo 2 informaron resultados para la determinación de este analito, con lo cual tuvo menor incidencia la incorporación de nuevos laboratorios al PEEC para C-HDL que para los otros dos componentes lipídicos.

La precisión interlaboratorio (CV) similar para CT para “Todos” y “por método” puede deberse a que casi el 100% de los laboratorios participantes utilizan el M.034. Resultados que concuerdan con los obtenidos en el Programa Nacional de Estandarización en las determinaciones de lípidos en Costa Rica del 2001 [21] y con el Programa de Evaluación Externa de la Calidad para análisis de lípidos séricos de ese mismo país, quienes reportaron medias de CV de 8,4% y 8,2 %, respectivamente. A su vez, resultan semejantes a los obtenidos en el PEEC-Latinoamericano, Proyecto Piloto Regional, en diferentes países de esta región, los cuales obtuvieron CV entre 7% y 12% para

colesterol total [22]; pero superiores al obtenido en el PEEC-FBA [23], quienes informaron un CV de 4,87% para 2.227 laboratorios argentinos para “Todos” y 4,68% en el caso del M. 034. Para este último, se encontró en el presente estudio, una dispersión significativamente inferior ($p \leq 0,05$) en relación al grupo de 14 laboratorios de Mérida evaluados por Molina y col.[17] en el 2003.

En cuanto a los TG, la imprecisión en los resultados obtenidos por los laboratorios no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) con los encontrados en los estudios realizados por Rodríguez y col. [21] en el 2001 en el Programa Nacional de Estandarización en las Determinaciones de Lípidos en Costa Rica y por Cunningham y col. [16] en el 2002 en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Costa Rica, quienes reportaron valores para el CV de $12,6 \pm 3,1\%$ y $12,32 \pm 1,57\%$, respectivamente. A su vez, la dispersión reportada por los laboratorios participantes del presente estudio fue superior a la informada por el PEEC de la FBA para 2.174 laboratorios argentinos [23], tanto para todos los laboratorios como para los que utilizan el M.131; pero similares a los obtenidos en 2003 por Molina y col.[17] para el referido método, lo cual indica que la dispersión en la determinación de este analito se mantiene en niveles que no permiten la transferibilidad de los resultados en la región.

En relación a la imprecisión interlaboratorio para el C-HDL, ésta pudiera deberse a que la respuesta no es constante en las 8 encuestas y a que los laboratorios utilizan diversos métodos analíticos para su determinación. Estos resultados son semejantes a los publicados por Rodríguez y col. [21] en el 2001 , quienes reportaron un promedio de CV de $24,2 \pm 8,1\%$. De la misma manera, al comparar con la dispersión obtenida por el Programa de Evaluación Externa de la Calidad para análisis de lípidos séricos de Costa Rica, el cual reportó valores entre 14,7% y 31,4%, con un promedio de 20,95%, se observa que la dispersión fue estadísticamente similar ($p \leq 0,05$); aunque mayor a la encontrada por el PEEC de la FBA [23].

No obstante, cabe destacar que en el presente estudio participaron 58 laboratorios del estado Mérida que, si bien es cierto es un número mayor al reportado por Molina y col [17] en su estudio del año 2003, tampoco abarca el universo de laboratorios del estado, cuya participación en el PEEC pudiera modificar los hallazgos aquí presentados y contribuir, así, al mejoramiento global de la confiabilidad que se persigue con estos programas, redundando en un mejor diagnóstico, seguimiento y control de las dislipidemias.

CONCLUSIONES

1- Entre los analitos que componen el perfil lipídico evaluado, existe un mejor desempeño analítico para la determinación de colesterol, tanto en términos de porcentaje de aceptabilidad como de dispersión.

2- La dispersión mostrada refleja una mayor probabilidad de lograr la transferibilidad de resultados a corto plazo para el colesterol total y triglicéridos, mientras que para el C-HDL se requiere de un mayor esfuerzo en este sentido.

3- La evolución en el desempeño analítico para colesterol total y triglicéridos es favorable; sin embargo, se recomienda mayor constancia en respuesta, por parte de los laboratorios, aumentar la frecuencia de envíos por parte del PEEC-ULA y hacer seguimiento a la evolución en futuras investigaciones.

AGRADECIMIENTOS

Al CDCHT de la Universidad de Los Andes por el financiamiento otorgado para el desarrollo del presente trabajo bajo el código: FA-384-06-07-B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Díaz J, Muñoz J, Sierra C. Factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en trabajadores de una institución prestadora de servicios de salud, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2007; 9 (1): 64 – 75.

[2] Sellés J, Coniglio I, Alvarez C, Benozzi S. Lipoproteína (a), Apolipoproteína B y Colesterol LDL en preadolescentes con y sin historia familiar de aterosclerosis. Efecto del colesterol de Lp (a) sobre los valores de C-LDL. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 1999; XXXIII (3): 339–349.

[3] Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales [En línea] 2009 [Fecha de acceso 07 de agosto de 2009]. URL disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS09_Full.pdf.

[4] Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2007 [En línea] 2008 [Fecha de acceso 02 de febrero de 2010]. URL disponible en: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Anuarios/Anuario2007.zip

[5] Girotto C, Vacchino M, Spillmann C, Soria J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en ingresantes universitarios. *Rev Saúde Pública*. 1996; 30 (6): 576–86.

[6] Schreier L, Berg G, Brites F, López G, Sanguinetti S, Aisemberg L, et al. Diagnóstico bioquímico de las dislipemias en el adulto. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2001; XXXV (2) 225 – 236.

[7] Espondaburu O, Fara H. Intervalos de referencia para índices de riesgo aterogénico en pacientes normolipémicos. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2003; 37 (2): 157–163.

[8] Onaka L. Lípidos. En: Anderson S, Cockayne S. *Química Clínica*. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill; 1995. p 167–183.

[9] Lorente A. Aplicación del Sistema Básico de Control de Calidad en el Laboratorio Asistencial de Bioquímica Clínica. Mérida: Universidad de los Andes; 1994.

[10] Rodríguez N. Aseguramiento de la calidad en los laboratorios clínicos. Mérida: Universidad de Los Andes; 2007.

[11] Gella J. Control de la calidad en el laboratorio clínico. Barcelona: BioSystems S.A.; 1998. p 3–39.

[12] Ramírez C, Molina L, Rodríguez E, Buena L, Lorente A, Rodríguez N. Evaluación externa de la calidad en la determinación de glucosa y creatinina en los laboratorios clínicos de Mérida-Venezuela. *Rev Fac de Farm*. 2006; 48(1): 21–26.

[13] Concepción A. Aspectos del aseguramiento de la calidad en los laboratorios de hemostasia. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [En línea] 2002 [Fecha de acceso 20 de agosto de 2009]; 18 (2). URL disponible en: bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_2_02/hih01202.htm

[14] Boquet E, Castillo M, Cáceres A, Dybkaer R, Escutia V, Franzini C, et al. Mejoría continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina. México: Editorial Médica Panamericana; 1996.

[15] Guarache H, Rodríguez N. Evaluación externa de la calidad en Bioquímica Clínica en laboratorios clínicos de Cumaná – Sucre. *Rev Fac de Farm*. 2003; 45(1): 30–35.

[16] Cunningham L, Vargas M, Rodríguez S. Experiencia costarricense en el programa de evaluación externa de la calidad para análisis de lípidos séricos. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2002; XXXVI (3): 371 – 379.

[17] Molina L, Rodríguez E, Ramírez C. Evaluación externa de la calidad en el área de Bioquímica Clínica en laboratorios clínicos de la ciudad de Mérida. [Trabajo de Grado] Mérida: Universidad de los Andes; 2003.

[18] Naito H. Trastornos del metabolismo. En: Pesce A, Kaplan L. *Química Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1990. p 646–700.

[19] Ricós C, Garcia J, Alvarez V, Cava F, Domenech M, Hernández A et al. (2008). Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error. The 2008 update. [En línea]. 2008 [Fecha de acceso 05 de Julio de

2009]. URL disponible en: <http://www.westgard.com/guest36.htm>.

[20] Vargas M, Rodríguez S, Cunningham L. Análisis del desempeño según sistema analítico en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Lípidos y Glucosa. Rev Col de MQC de Costa Rica. 2002; 8(3):68-74.

[21] Rodríguez S, Cunningham L, Vargas M. Resultados del Programa Nacional de Estandarización en las determinaciones de lípidos en Costa Rica 1999 - 2000. Rev. costarric. cienc. méd. [En línea]. 2001

[Fecha de acceso 28 Agosto de 2009]; 22(3-4) p.141-149. URL disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0253-29482001000200004&script=sci_arttext

[22] Mazziotta D, Monari M, Betances N, Velásquez G, Raimondo S, Sandy R. PEEC – Latinoamericano Proyecto Piloto Regional. Acta Biochim Clin Latinoam. 1998; XXXII (3): 433 – 437.

[23] Fundación Bioquímica Argentina. Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Encuesta 190. La Plata-Argentina; 2005.