



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA
LABORATORIO CLINICO HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE

VERIFICACIÓN DE MÉTODOS DEL SISTEMA DE QUIMICA
ADVIA 1800 DE SIEMENS EN EL LABORATORIO CLINICO DEL
HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

GISSELLE MATUS DE LA PARRA OSANDÓN

Director: QF CLAUDIA PARADA LÓPEZ
Co-director: BQ SELVA LETICIA LUNA

ENERO 2019

El presente trabajo de internado se lo dedico
principalmente a mi familia y amigos
por su apoyo incondicional, paciencia y cariño
en todos estos años.

Gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, madrina y amigos, por acompañarme en los momentos de alegría, tristezas y crisis existenciales, por su apoyo incondicional para que pueda terminar esta hermosa carrera.

A mis directoras del internado que confiaron en mí y que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional.

Al equipo de trabajo de la sección de Bioquímica del Laboratorio Clínico del Hospital Dr. Gustavo Fricke y a Siemens, que colaboraron en la elaboración de este internado.

Mi más grande agradecimiento todos ellos, ya que, sin su ayuda esto no sería posible.

RESUMEN

Con el propósito de disminuir los tiempos de respuesta y mejorar la calidad de los resultados de las pruebas de laboratorio, la sección de Bioquímica del Laboratorio Clínico del Hospital Dr. Gustavo Fricke realizó una renovación en los equipos. Para garantizar que los nuevos equipos de la línea ADVIA de Siemens funcionan correctamente en las condiciones de trabajo del laboratorio fue necesario verificar su desempeño. Para la verificación de métodos se analizaron 12 mensurandos y se compararon los resultados obtenidos en ADVIA 1800 con las especificaciones brindadas por los fabricantes. Como parámetro de cotejo se utilizó la precisión y veracidad según las directrices de la guía internacional EP15-A2: "Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario" del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) utilizando un material control comercial certificado BioRad. Por otro lado, ADVIA 1800 fue compararlo con el equipo saliente VITROS 5600 de Johnson & Johnson usando muestras biológicas cuyas concentraciones cubrían el intervalo dinámico en las condiciones de rutina del laboratorio.

Tras la aplicación de los protocolos, con el control de calidad nivel 1, un 58% de los métodos verificó su repetibilidad, un 67% verificó su precisión y un 50% verificó su veracidad. Para el control nivel 2, el 100% de los métodos verificaron su repetibilidad y precisión y un 33% verificaron su veracidad. Además, en la comparación de métodos se obtuvo un sesgo promedio de -3,6% y un r^2 promedio de 0,8905 entre ambos equipos estudiados.

Con estos antecedentes, se comprobó que el equipo ADVIA 1800 funciona de manera aceptable, acorde con las especificaciones del fabricante, aunque existe una leve diferencia con los resultados del equipo en desuso.

ABSTRACT

To decrease turnaround time and to improve the quality of laboratory test results, the Biochemistry section from the Clinical Laboratory at Hospital Dr. Gustavo Fricke renewed its equipment. To guarantee the correct performance of the new Siemens ADVIA equipment in this laboratory conditions, a performance verification was needed. 12 analytes were measured by ADVIA 1800 according to the manufacturer specifications. Precision and veracity were used as analytical parameters, evaluated according to the EP15-A2 International Guidelines "User Precision Verification and Bias Estimation" from the Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) using BioRad certified controls. On the other hand, ADVIA 1800 was compared to the previous equipment, Johnson & Johnson's VITROS 5600, using biological samples with analyte concentrations covering the dynamic range routinely present in the laboratory.

After protocols were applied, the first control level verified the repeatability for 58% of the methods, the precision for 67% of the methods and the veracity for 50% of the methods. The second control level verified the repeatability and precision for 100% of the methods, and the veracity for 33% of the methods. Furthermore, methods comparison between VITROS 5600 and ADVIA 1800 showed an average bias of -3,6% and an average r^2 of 0,8905.

According to these results, it can be concluded that ADVIA 1600 has an acceptable performance, in agreement with the manufacturer specifications, despite the slight deviation from the results of the previous equipment.

INDICE

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
Protocolo verificación precisión.....	8
Protocolo 1 verificación veracidad.....	10
Protocolo 2 verificación veracidad y comparación de métodos.....	12
RESULTADOS.....	16
Verificación de precisión.....	18
Protocolo 1 verificación de veracidad.....	23
Protocolo 2 verificación de veracidad y comparación de métodos.....	24
Resumen verificación precisión y veracidad.....	28
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIÓN.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39
ANEXOS.....	43

INTRODUCCIÓN

La administración de la salud pública en la Región de Valparaíso se compone y articula en tres Servicios de Salud: Servicio de Salud Aconcagua, Servicio de Salud Valparaíso - San Antonio y Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota (SSVQ). Este último, es el tercer Servicio más grande del país, como red asistencial y corresponde territorialmente a comunas de Viña del Mar, Concón, Quintero y Puchuncaví pertenecientes a la Provincia de Valparaíso; Quilpué, Villa Alemana, Limache y Olmué de la provincia de Marga Marga; Quillota, La Cruz, La Calera, Nogales e Hijuelas de la provincia de Quillota; y Zapallar, Papudo, La Ligua, Cabildo y Petorca de la provincia de Petorca. El SSVQ, cuenta con una red hospitalaria que se compone de 3 hospitales de alta complejidad y 8 hospitales de menor complejidad y una red de atención primaria de salud (APS) que posee 76 establecimientos de salud primaria divididos en centros de salud familiar (CESFAM), centros de salud (CES), postas de salud rural (PSR) y centros comunitarios de salud familiar (CECOSF)¹.

El Hospital Dr. Gustavo Fricke (HGF), situado en la ciudad de Viña del Mar, es un establecimiento público asistencial, docente, autogestionado, acreditado y de alta complejidad, de referencia nacional y regional, que pertenece a la red Asistencial del Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota (SSVQ). Cuenta con 443 camas de dotación en servicios médicos, quirúrgicos, ginecológicos, pediátricos, además, cuenta con servicios de urgencia médica de adultos, infantil y ginecológica, destinados a la atención de salud de población general y que benefician a una población estimada en 878.264 personas. El laboratorio clínico, como unidad de apoyo del HGF, proporciona soporte a las actividades realizadas en las unidades y servicios de pacientes hospitalizados, unidades de

emergencia, consultorio de especialidades y a los usuarios de la atención primaria y secundaria derivados de otros establecimientos de la red².

El laboratorio está sometido a una presión constante para entregar resultados más rápidos y de mayor calidad, y adaptarse a un crecimiento sostenido que le permita cubrir y superar no solo la demanda intrahospitalaria que hoy en día se estima en un millón seiscientos mil exámenes anuales, en diversas disciplinas como Bioquímica, Hematología, Inmunología y Microbiología, sino a toda su red de cobertura³. Para ello, las secciones del laboratorio han tomado medidas para mejorar el tiempo de respuesta y aumentar su capacidad de ofrecer resultados de calidad y confiables.

Dentro de las unidades con las que cuenta el laboratorio, la sección de Bioquímica es la que recibe la mayor carga de trabajo, cercana al 77%, debido a la gran cantidad de servicios que presta, por lo tanto, para cumplir con los requerimientos actuales y futuros se han implementado cambios en el equipamiento y optimizando los recursos para procesar un mayor volumen de muestras, disminuir tiempos de respuesta sin dejar de lado las exigencias de calidad requeridas para este servicio. En esta sección se analizan distintos fluidos biológicos, como sangre, orina y líquidos como pleural y cefalorraquídeo, entre otros, con el fin de determinar distintos analitos o marcadores con gran importancia clínica para el diagnóstico *in vitro* y/o seguimiento del estado del paciente en enfermedades cardiovasculares, tumorales, metabólicas, entre otras. Los parámetros que se miden son hormonas, marcadores tumorales, enzimas, drogas y vitaminas, entre otros analitos que se solicitan tanto en visitas médicas de rutina o de urgencia por el personal médico.

Dada la importancia de la sección y las nuevas exigencias, dentro de las mejoras que se realizaron se encuentra la renovación en los equipos donde se dejó atrás el Sistema Integrado de Química Clínica e inmunoensayo VITROS 5600 de Johnson & Johnson y el Sistema automático de inmunoanálisis mini VIDAS de BIOMÉRIEUX para dar paso al Sistema de Inmunoensayo ADVIA Centaur XPT y el Sistema de Química ADVIA 1800 de Siemens. Con respecto a este equipamiento; VITROS 5600 posee un rendimiento de hasta 945 test/hora y un tiempo de respuesta que varía de 2,5 a 73 minutos dependiendo del ensayo⁴; ADVIA 1800 posee un rendimiento de 1800 test/hora, con tiempos de reacción de entre 3 a 21 minutos⁵ y ADVIA Centaur XPT posee un rendimiento de hasta 240 test/hora, con una demora de 18 minutos aproximadamente⁶. Por otro lado, difieren en la metodología que utilizan; el sistema VITROS utiliza colorimetría por reflectancia para las pruebas de química en MicroSlide⁴ o también llamada química seca, que se basa en la estabilización de los componentes de la reacción necesarios para el análisis (indicadores, enzimas y reactivos auxiliares) por pretratamiento y secado de las respectivas soluciones, en papel de filtro, fijado a su vez sobre una tira de material sintético⁷. En cambio, el sistema ADVIA utiliza distintos métodos de punto final, cinética, inmunoensayo y quimioluminiscencia directa^{5,6} que se basan en la química húmeda, un método donde todos los reactivos necesarios para el análisis se encuentran en estado líquido⁷. Al tratarse de metodologías distintas, las mediciones pueden tener diferencias significativas con un sesgo que puede alcanzar el 30%⁸, lo cual requiere ser evaluado para evitar confusión y obtener una correcta interpretación por parte del equipo clínico. Por consiguiente, en la puesta en marcha del nuevo equipamiento es necesaria la realización de una comparación y verificación de métodos para comprobar que los análisis en el trabajo de rutina del laboratorio se realicen bajo al menos el mismo desempeño analítico que ha sido establecido por el fabricante de los equipos y reactivos implementados⁹⁻¹². Los parámetros utilizados para evaluar el

desempeño analítico en las condiciones de rutina del laboratorio corresponden a linealidad, precisión, veracidad e incertidumbre; sin embargo, los errores del método que pueden influir directamente sobre la interpretación clínica de los resultados son: precisión y veracidad que son considerados, además, parámetros de calidad analítica¹¹. Debido a esto, para la realización de este proceso de verificación se siguieron los protocolos establecidos por el panel de expertos del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) que se encuentran plasmadas en la guía EP15-A2: "Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario"⁹.

La guía EP15 nos permite asegurar la habilidad del laboratorio para proporcionar resultados equivalentes independientes al método usado⁹, para esto, describe tres protocolos específicos para la obtención de la evidencia objetiva necesaria para asegurar que los requisitos de calidad del fabricante tanto de los equipos como de los reactivos han sido cumplidos en la rutina del laboratorio, el primero de ellos es para la verificación de la precisión y se realiza mediante las determinaciones consecutivas de un material control. Los protocolos dos y tres, se utilizan para verificar la veracidad usando muestras de pacientes y materiales control⁹⁻¹⁵. El término precisión es una medida de "cercanía de acuerdo entre resultados independientes de prueba/medición obtenidos bajo condiciones estipuladas"⁹ e incluye los conceptos de repetibilidad y reproducibilidad¹³ y se muestra numéricamente como desviación estándar (DS)⁹⁻¹⁵. Por otro lado, la veracidad corresponde al acuerdo más cercano entre el valor promedio obtenido de una gran serie de resultados de pruebas y un valor aceptado de referencia⁹, este parámetro se informa numéricamente como sesgo⁹⁻¹⁵.

En el presente trabajo, que busca ser un real aporte al servicio que presta la sección de Bioquímica, se abordó el desafío que surge cuando hay renovación de equipamiento analítico en el laboratorio. Se eligió el equipo Sistema de Química ADVIA 1800, por ser el de mayor carga analítica diaria, tanto en jornada diurna como en el turno de urgencias. Dado que se trata de un sistema analítico que ya fue validado por su fabricante, corresponde proceder con la verificación de métodos. De los 20 tipos de exámenes para los cuales el hospital disponía de reactivos, se eligieron 12 de los cuales el servicio tenía mayor interés, estos fueron: ácido úrico, albúmina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, calcio, colesterol, creatinina, fósforo inorgánico, glucosa, magnesio y proteínas totales.

Es importante recalcar la importancia de realizar verificaciones a los equipos nuevos que son incorporados a los laboratorios clínicos, ya que no es correcto asumir que el equipo tendrá el mismo desempeño analítico que observó el fabricante al realizar su validación¹⁰⁻¹⁵. El proceso de verificación permite la detección de errores aleatorios y sistemáticos antes de incluir los equipos a la rutina, es decir que permite tener una visión inicial del desempeño de los métodos analíticos¹². El profesional de laboratorio debe ser consciente de que la verificación es parte de la optimización de la etapa analítica, etapa crucial dentro del sistema de gestión de calidad del laboratorio.

OBJETIVO GENERAL

Verificar que el Sistema de Química ADVIA 1800 de Siemens está operando de acuerdo con las especificaciones entregadas por el fabricante y de manera comparable al equipo saliente.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comprender y aplicar los procedimientos de verificación de métodos de la guía EP15-A2: "Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario" del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).
2. Comparar mediante las determinaciones del material control comercial certificado BioRad la precisión obtenida con las especificaciones de los insertos del fabricante.
3. Comparar mediante las determinaciones del material control comercial certificado BioRad el sesgo obtenido con lo recopilado de laboratorios pares en Unity Real Time.
4. Comparación de métodos entre Sistema de Química ADVIA 1800 de Siemens con respecto al equipo saliente VITROS 5600 de Johnson & Johnson mediante la utilización de muestras de pacientes anonimizadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La verificación del desempeño de la precisión y veracidad del nuevo equipamiento del laboratorio, el Sistema de Química ADVIA 1800 de Siemens (ADVIA 1800), se realizó bajo las directrices de la guía EP15-A2 “Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario” emitida por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)⁹. Además de lo que se encuentra plasmado en esta guía, se comparó ADVIA 1800 con el equipamiento saliente, Sistema integrado de química clínica e inmunoensayo VITROS 5600 de Johnson & Johnson (VITROS 5600), el que se encontraba verificado en su momento (Figura 1).



Figura 1: Equipamiento de la Sección Bioquímica del Laboratorio Clínico del Hospital Gustavo Fricke; equipo saliente VITROS 5600 y equipo sujeto a verificación, ADVIA 1800.

Para el correcto uso y mantención de ADVIA 1800, recientemente llegado a la sección de Bioquímica, personal especializado de la empresa proveedora realizó una capacitación a los profesionales del laboratorio. Tras la capacitación y familiarización de los operadores, se comenzó la verificación con el análisis de distintos materiales biológicos; para evaluar la precisión y veracidad se utilizaron dos niveles (Nivel 1 y Nivel 2) de material control comercial certificado: Lyphochek® Assayed Chemistry de BioRad (Lote 26420), cada vial está fabricado a base de suero humano liofilizado. Para su uso, cada vial se reconstituyó

con 5 mL de agua destilada medida con pipeta de vidrio aforado. A partir de esta solución se prepararon alícuotas de 500 µL en recipientes eppendorf, que se mantuvieron a una temperatura de -15°C¹⁵.

Para la verificación de la precisión, cada día se descongeló una alícuota de cada nivel del control preparado y se analizaron por triplicado de manera contigua. Esta operación se repitió por 5 días consecutivos en el equipo ADVIA 1800. Cabe destacar que este procedimiento se realizó por el mismo operador, para disminuir los errores aleatorios asociados al operario, siguiendo la recomendación de la guía (Figura 2).

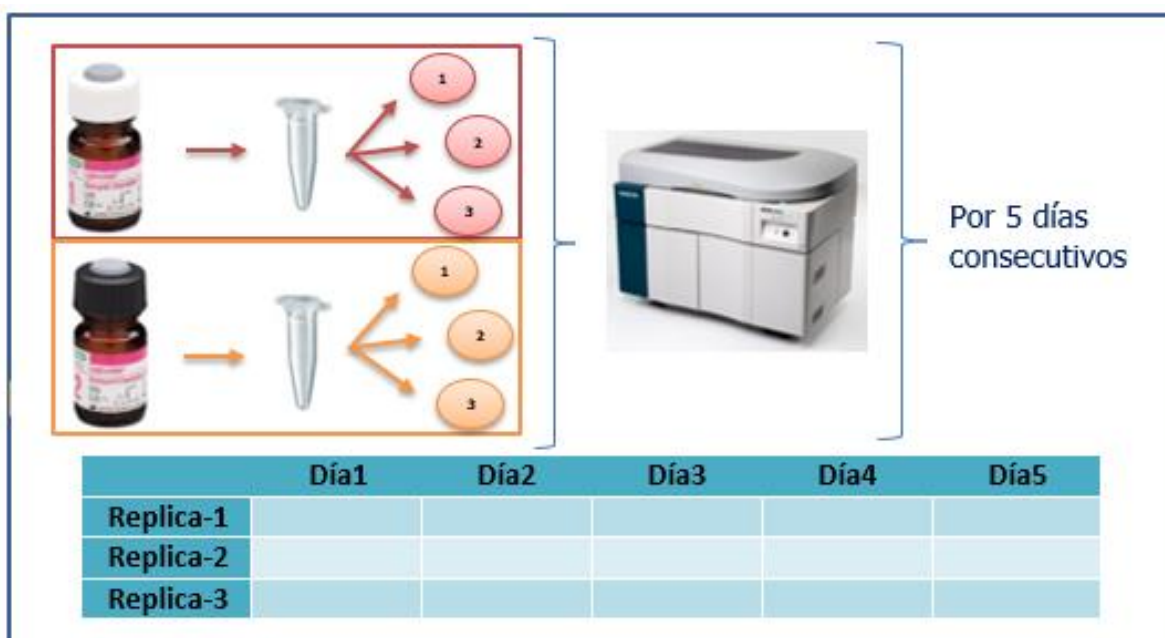


Figura 2: Procedimiento utilizado para la determinación de la precisión del equipo ADVIA 1800: En el recuadro rojo se muestra el nivel de control 1 y en el recuadro naranja el nivel de control 2, ambos controles se midieron 3 veces al día (replicas 1, 2 y 3). Esto se repitió por un total de 5 días consecutivos (n=15). Los resultados obtenidos se registraron en una planilla de Excel y se utilizaron para el cálculo de repetibilidad y precisión total de cada nivel. Para el análisis de datos y la representación gráfica se utilizó el software Excel (Microsoft Office 365 ProPlus).

La verificación de la precisión se realizó calculando la repetibilidad y precisión total de la siguiente manera y se resumió en la Figura 3:

1. La repetibilidad, es un valor cuantitativo que indica discrepancia entre las medidas replicadas durante un periodo largo de tiempo cuando todas las principales fuentes conocidas de error de medición en el laboratorio (excepto para mantenimiento mayor, recalibración o cambios del lote de reactivo) se han tenido en cuenta. Se expresó con el símbolo S_r cuando se habla de la repetibilidad estimada y con σ_r cuando represente la informada por el fabricante. Si se cumple que $S_r < \sigma_r$ la precisión intracorrida se consideró verificada. Si no se cumple, es necesario probar si la diferencia es estadísticamente significativa mediante el valor de verificación (VV_r). Si $S_r \leq VV_r$, los datos son consistentes con los definidos por el fabricante para repetibilidad, y entonces la precisión intracorrida es verificada.
2. La precisión total, refleja la acumulación de varias fuentes de error incluyendo repetibilidad. Se expresó con el símbolo S_l cuando se habla de la precisión de total estimada y con σ_l cuando represente la informada por el fabricante. Si se cumple que $S_l < \sigma_l$ la precisión total se encuentra verificada. Si no se cumple, es necesario probar si la diferencia es estadísticamente significativa mediante el valor de verificación (VV_l). Si $S_r \leq VV_l$, los datos son consistentes con los definidos por el fabricante para precisión total, y entonces esta se encuentra verificada.

Las especificaciones brindadas por el fabricante de los resultados que obtuvieron en la validación de sus métodos, antes de la comercialización, se recuperaron de los insertos de cada técnica (Figura 3B).

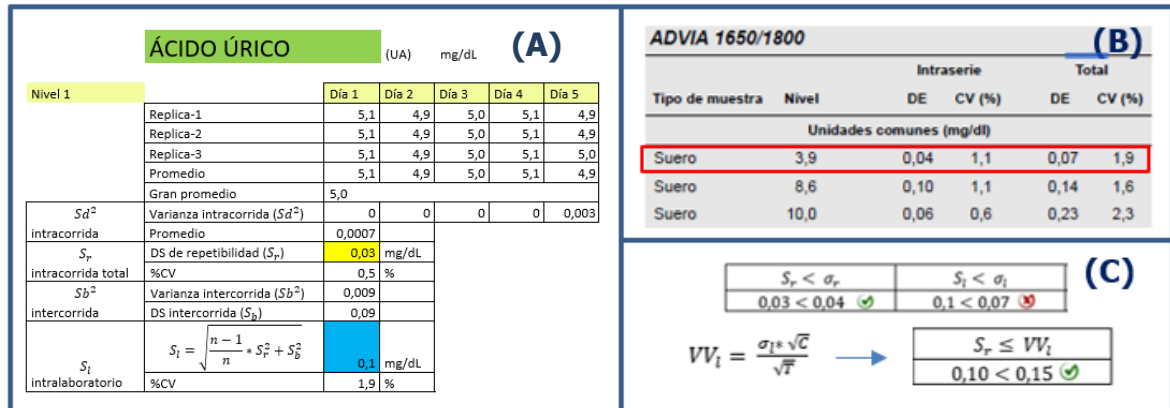


Figura 3: Ejemplo de verificación de la precisión del analito ácido úrico: (A) Tabla con los datos obtenidos del análisis del control de calidad comercial por triplicado diario, además, de cómo se obtuvo S_r y S_l . (B) Inserto entregado por el fabricante sobre características de la prueba de precisión para el analito. (C) Aplicación de la verificación de la precisión para repetibilidad y precisión total.

Para la demostración de la veracidad por parte del usuario existen dos protocolos descritos en el EP15-A2:

- 1) Para el desarrollo del primer protocolo se utilizaron los resultados de las mediciones de los controles de calidad comercial BioRad, en sus dos niveles, obtenidos del estudio de precisión, y la información rescatada del programa Unity Real Time disponible en el laboratorio. Unity es un software desarrollado por BIO-RAD Laboratories, útil para el manejo de los datos de control de calidad y que ofrece la participación en un programa entre laboratorios de todo el mundo, permitiendo realizar comparaciones de grupos homogéneos significativas¹⁶. El grupo par utilizado para este estudio corresponde a los laboratorios que ocupan el mismo equipo (ADVIA 1800) y mismo lote de material control de calidad.

El análisis de datos para la verificación de la veracidad utilizando este protocolo se realizó de la siguiente manera y se resumió en la Figura 4:

Con los 15 datos obtenidos del protocolo de verificación de precisión (determinaciones del material control comercial BioRad), se calculó la media (\bar{x}) y la DS (S_x). Por otra parte, del programa de control de calidad interlaboratorio de BioRad (Unity real time) se obtuvieron los valores del grupo par (media, DS, CV, n° de análisis, n° de laboratorios) acumulados para el período abril 2018 y se designó la media como valor real del analito (valor asignado). Con estos valores se procedió a calcular el intervalo de verificación y si el valor asignado, está incluido en él, las especificaciones de veracidad del fabricante del control comercial han sido verificadas. Si el valor asignado se ubica fuera del intervalo de verificación, significa que no verifica la veracidad del método, respecto del grupo par.

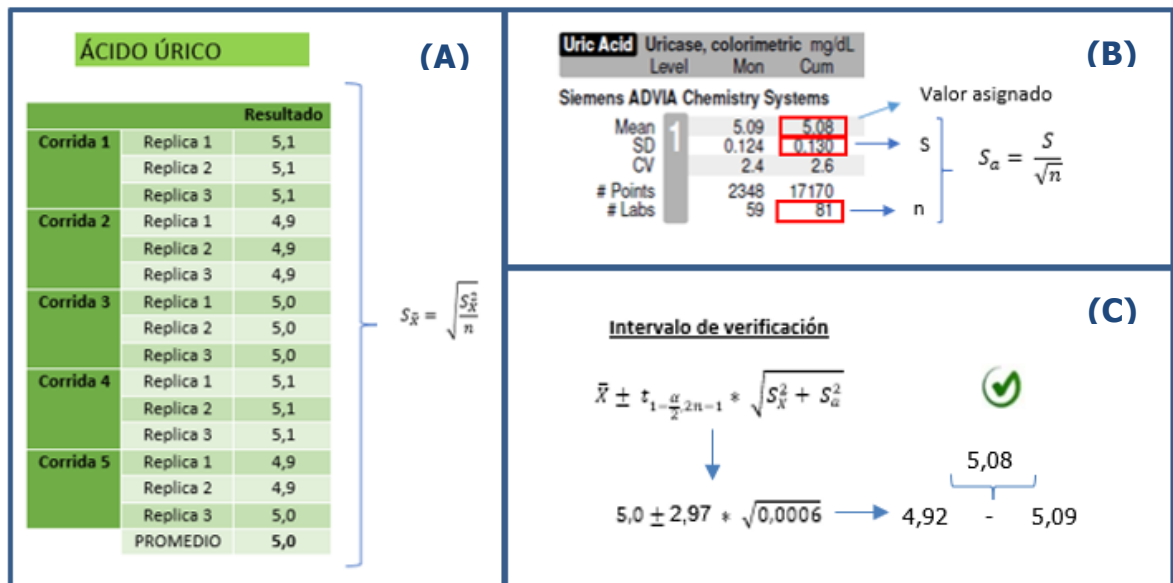


Figura 4: Ejemplo de verificación de la veracidad del analito ácido úrico: (A) Tabla con los datos obtenidos del análisis del control de calidad comercial para la verificación de la precisión, además, se muestra cómo se obtuvo $S_{\bar{x}}$. (B) Inserto entregado Unity Real Time, sobre el desempeño de otros laboratorios pares. Se indica el valor asignado y el cálculo del error estándar (S_a). (C) Cálculo del intervalo de verificación y aplicación de la verificación de la veracidad.

2) Para el segundo protocolo se utilizaron aproximadamente 200 muestras biológicas de pacientes, las que habían sido analizadas con anterioridad por el método de rutina (VITROS 5600), y estaban destinadas al desecho. Las muestras se eligieron según la concentración obtenida por VITROS 5600 para cada analito (Figura 5). Estas muestras no se asociaban a pacientes en particular ya que habían sido anonimizadas mediante un código alfanumérico. Por esta la razón el Comité de Bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso consideró que no se requería un consentimiento informado. Estas muestras seleccionadas por tener concentraciones altas, medias y bajas se analizaron antes del transcurso de 4 horas, por el equipo a verificar (ADVIA 1800), hasta recolectar al menos 20 datos que cubran todo el intervalo dinámico en las condiciones de rutina del laboratorio. Si los resultados obtenidos a partir de una misma muestra medida por ambos equipos fueron muy discrepantes, esos valores aislados se descartaron y se reemplazaron por nuevas mediciones para mantener el total de 20 muestras (Figura 6).

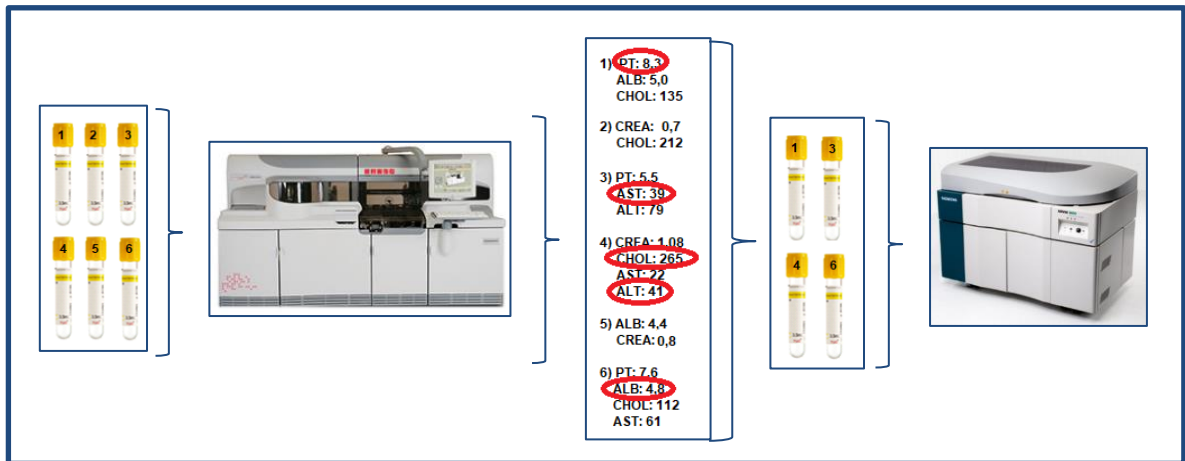


Figura 5: Selección de muestras de pacientes para el protocolo de veracidad “Comparación de los resultados de una muestra de paciente con los de otro procedimiento”: Las muestras de pacientes que llegan a la sección de Bioquímica son procesadas rutinariamente por el equipo VITROS 5600, luego según los resultados arrojados en los analitos involucrados en el estudio, se seleccionan los tubos e identifican de manera anonimizada y fueron procesados por el equipo ADVIA 1800.



Figura 6: Protocolo 2, para la demostración de la veracidad “Comparación de los resultados de una muestra de paciente con los de otro procedimiento”: El tubo con muestra del paciente seleccionado, primero se analizó en la rutina del laboratorio por el equipo VITROS 5600 y luego como parte del estudio por el ADVIA 1800. Los resultados obtenidos de al menos 20 muestras se registraron en una planilla de Excel.

El análisis de datos para la verificación de la veracidad utilizando el protocolo 2 se realizó de la siguiente manera y se resumió en la Figura 7:

Se calculó el sesgo entre el método de prueba (ADVIA 1800) y el método comparativo (VITROS 5600), con los datos obtenidos (Figura 7A) se realizó un gráfico (Figura 7B) que muestra en el eje de las abscisas las concentraciones obtenidas por el método comparativo y el sesgo en el eje de las ordenadas. Por otra parte, con los datos entregados por ambos analizadores (Figura 7A) se determinó el sesgo individual de cada muestra y se calculó el sesgo promedio en unidades absolutas (concentraciones) y relativas (porcentaje) haciendo uso de las ecuaciones de la Figura 7D. No se continuó con todo el protocolo indicado en EP15, debido a que no se contaba con el sesgo propio del método el que debería ser informado por el fabricante, por lo que no se pudo completar la verificación de la veracidad con muestras de pacientes. Sin embargo, y aunque no es parte de las recomendaciones de la EP-15, se realizó un gráfico que representa la correlación existente entre ambos métodos, donde en el eje de las ordenas se presentan los valores obtenidos con el método a prueba en función de los valores obtenidos para la misma muestra con el método comparativo. A partir de la recta obtenida en la Figura 7C se obtuvo la ecuación correspondiente y el coeficiente de determinación (r^2)¹¹.

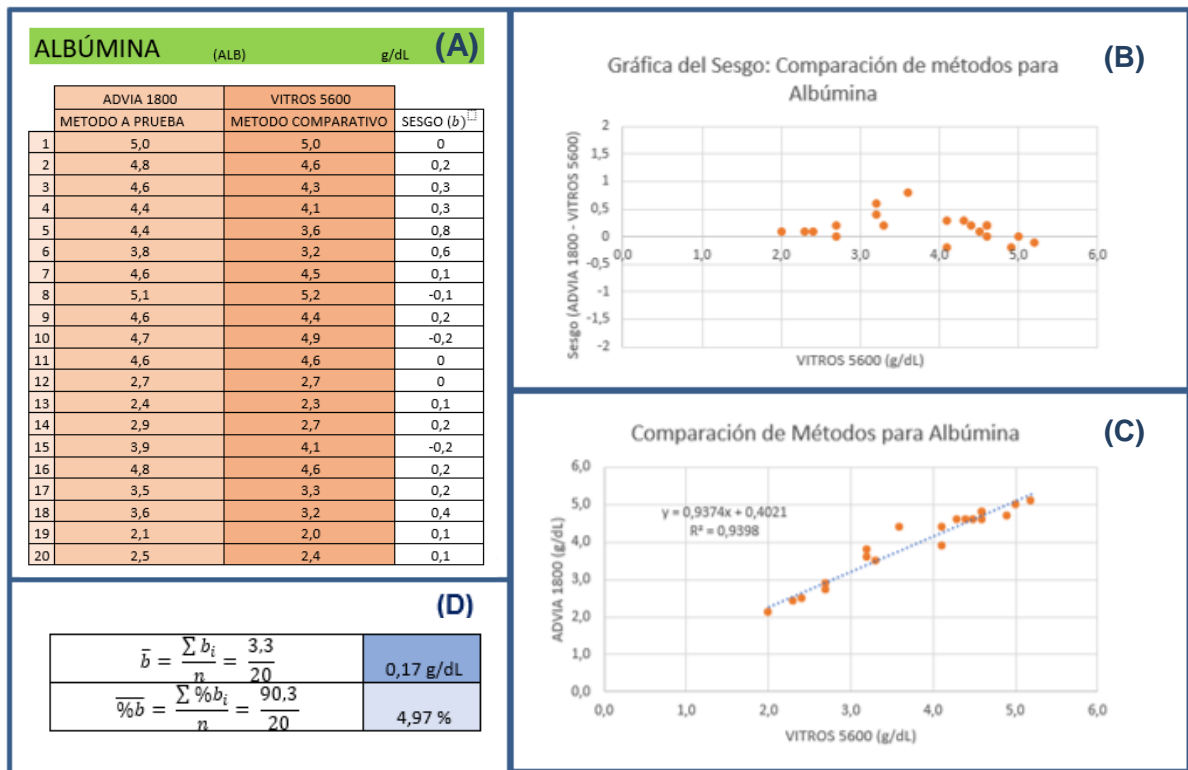


Figura 7: Ejemplo de verificación de la veracidad del analito albúmina: (A) Tabla con los datos obtenidos del análisis de las 20 muestras de pacientes y el sesgo entre ambos métodos. (B) Gráfica del sesgo: Sesgo entre el método a prueba y el método de comparación vs concentraciones obtenidas con el método comparativo. (C) Gráfica de comparación de métodos: Concentraciones obtenidas por el método de prueba vs concentraciones obtenidas por el método comparativo. (D) Calculo de la media del sesgo en unidades reportables y porcentaje entre los dos procedimientos.

RESULTADOS

Como parte inicial del proceso de verificación del equipo ADVIA 1800, y tras aplicar los protocolos de precisión y veracidad, se obtuvo resultados para ambos niveles de material control de calidad. Para el nivel de 1, solo tres métodos (25%) fueron verificados tanto para precisión como para veracidad. Estos correspondieron a ácido úrico, fósforo y proteínas totales. Para el nivel 2 se verificaron tres métodos (25%), correspondientes a ácido úrico, bilirrubina total y magnesio. Es decir, sólo dos métodos (16 %; ácido úrico y proteínas totales) fueron completamente verificados en cuanto a su precisión (repetibilidad y precisión total) y veracidad (Tabla 13).

Al realizar el análisis por nivel de control de calidad, para el nivel 1, se logra verificar la repetibilidad en un 58% de los métodos (ácido úrico, albumina, calcio, creatinina, fósforo, magnesio y proteínas totales) y la precisión total en un 66% de los métodos (ácido úrico, albumina, ALT, AST, creatinina, fósforo, magnesio y proteínas totales), mientras que, se verificó la veracidad en un 50% de los métodos (ácido úrico, AST, bilirrubina total, colesterol, fósforo y proteínas totales). Para el nivel 2 el 100% de los métodos verificaron su repetibilidad y precisión total; sin embargo, sólo el 33,3% logro verificar su veracidad (ácido úrico, bilirrubina total, magnesio y proteínas totales).

La información de precisión del método detallada para cada uno de los analitos estudiados y para ambos niveles de control de calidad se muestra en las Tablas 1– 4. Mientras que en la Tabla 5 se presenta un resumen de la verificación (✅) o no verificación (❌) de cada método en lo que respecta a la precisión (repetibilidad y precisión total). En ella se aprecia que, para las concentraciones de analitos declaradas por el fabricante en el nivel 2, hay mayor proporción de verificación.

EP15⁹, describe dos protocolos para verificación de la veracidad, el primero utilizando el material control de calidad y el segundo utilizando muestras de pacientes. Las Tablas 6 y 7 muestran la verificación de veracidad, según el primer protocolo. Se aprecia que para ambos niveles predomina la no verificación, siendo la excepción ácido úrico y bilirrubina total en que es verificada la veracidad para ambos niveles de control.

Con respecto al segundo protocolo de verificación de veracidad, utilizando muestras de pacientes, se observó que existe un sesgo promedio de -3,6% de todos los métodos estudiados. Los métodos más sesgados fueron creatinina (-19,2%), ALT (-18,12%), calcio (-12,80) y magnesio (14,87). Los métodos menos sesgados fueron ácido úrico (0,68%), AST (1,03) y colesterol (1,56%).

Al aplicar el protocolo de comparación de métodos, se observó que existe una correlación entre el método a prueba (ADVIA 1800) y el método comparativo (VITROS 5600) evidenciado mediante el coeficiente de determinación (r^2) que arrojó un valor promedio de 0,8905. Los métodos que presentaron una mayor dispersión respecto a la línea de ajuste fueron magnesio ($r^2= 0,4481$) y calcio ($r^2= 0,5269$) y los métodos con menor dispersión corresponden a colesterol ($r^2= 0,9912$) y glucosa ($r^2= 0,9949$).

En las Tablas 8 – 11, se muestran los gráficos correspondientes a la comparación de métodos y el segundo protocolo de verificación de veracidad. En la Tabla 12, se muestran los valores de coeficiente de determinación y sesgo estimado para cada método estudiado.

Tabla 1: Verificación de precisión de los analitos ácido úrico, albúmina y ALT, según EP15 para ambos niveles de control de calidad.











1)	ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		5,0	3,9	9,82	10,0	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,03		0,00		
	σ_r	0,04		0,06		
	VV_r	0,06		0,09		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,09		0,11		
	σ_l	0,07		0,23		
	VV_l	0,16		0,52		
3)	ALANINA-AMINOTRANSFERASA (U/L)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		34,5	37,0	112,7	153,0	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	1,24		1,21		 
	σ_r	0,80		1,10		
	VV_r	1,14		1,57		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	1,55		2,28		
	σ_l	1,40		2,40		
	VV_l	2,00		4,46		
2)	ALBUMINA (g/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		4,1	3,4	2,8	2,1	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,03		0,00		
	σ_r	0,03		0,03		
	VV_r	0,05		0,05		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,08		0,04		
	σ_l	0,06		0,05		
	VV_l	0,13		0,11		
<p>\bar{X}_C=Promedio calculado, \bar{X}_F = Promedio definido por el fabricante, S_r= DS repetibilidad estimada, σ_r = DS repetibilidad definida por el fabricante, VV_r = Valor de verificación de repetibilidad, S_l= DS intra-laboratorio estimada, σ_l=DS intra- laboratorio definida por el fabricante, VV_l=Valor de verificación intra-laboratorio,  = Verificación aprobada para ambos niveles control,   = Verificación rechazada nivel control 1 y aprobada nivel control 2.</p>						

Tabla 2: Verificación de precisión de los analitos AST, bilirrubina total y calcio, según EP15 para ambos niveles de control de calidad.














4)	ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA(U/L)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		39,0	42,0	204,3	188,0	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	1,39		1,06		 
	σ_r	0,88		1,32		
	VV_r	1,26		1,88		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	1,16		3,99		
	σ_l	1,39		4,32		
	VV_l	1,91		9,32		
5)	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		1,0	1,0	4,4	7,1	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,04		0,00		 
	σ_r	0,01		0,16		
	VV_r	0,02		0,22		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,05		0,08		 
	σ_l	0,02		0,18		
	VV_l	0,02		0,42		
6)	CALCIO (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		Verificación
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		8,3	5,9	11,4	12,0	
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,05		0,05		
	σ_r	0,04		0,07		
	VV_r	0,06		0,10		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,47		0,59		 
	σ_l	0,16		0,42		
	VV_l	0,36		0,95		
<p>\bar{X}_C=Promedio calculado, \bar{X}_F = Promedio definido por el fabricante, S_r= DS repetibilidad estimada, σ_r = DS repetibilidad definida por el fabricante, VV_r = Valor de verificación de repetibilidad, S_l= DS intra-laboratorio estimada, σ_l=DS intra- laboratorio definida por el fabricante, VV_l=Valor de verificación intra-laboratorio,  = Verificación aprobada para ambos niveles control,   = Verificación rechazada nivel control 1 y aprobada nivel control 2.</p>						

Tabla 3: Verificación de precisión de los analitos colesterol, creatinina y fósforo inorgánico, según EP15 para ambos niveles de control de calidad.












7)	COLESTEROL (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		255,8	275,0	103,8	106,0	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	1,41		0,93		 
	σ_r	0,35		0,95		
	VV_r	0,50		1,36		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	10,26		1,75		 
	σ_l	0,80		1,52		
	VV_l	1,79		2,82		
8)	CREATININA (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		2,1	1,5	5,0	8,4	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,01		0,04		
	σ_r	0,03		0,06		
	VV_r	0,05		0,08		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,15		0,31		
	σ_l	0,09		0,29		
	VV_l	0,19		0,64		
9)	FÓSFORO INORGÁNICO (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		3,6	3,0	7,5	7,7	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,05		0,04		
	σ_r	0,04		0,05		
	VV_r	0,06		0,08		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,09		0,05		
	σ_l	0,05		0,15		
	VV_l	0,09		0,23		
<p>\bar{X}_C=Promedio calculado, \bar{X}_F = Promedio definido por el fabricante, S_r= DS repetibilidad estimada, σ_r = DS repetibilidad definida por el fabricante, VV_r = Valor de verificación de repetibilidad, S_l= DS intra-laboratorio estimada, σ_l=DS intra- laboratorio definida por el fabricante, VV_l=Valor de verificación intra-laboratorio,  = Verificación aprobada para ambos niveles control,   = Verificación rechazada nivel control 1 y aprobada nivel control 2.</p>						

Tabla 4: Verificación de precisión de los analitos glucosa, magnesio y proteínas totales, según EP15 para ambos niveles de control de calidad.












10)	GLUCOSA (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		77,7	87,0	260,1	297,0	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	1,88		0,93		 
	σ_r	0,44		1,49		
	VV_r	0,62		2,13		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	1,58		1,05		 
	σ_l	0,70		2,08		
	VV_l	0,95		2,73		
11)	MAGNESIO (mg/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		2,1	1,8	4,3	3,5	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,01		0,01		
	σ_r	0,04		0,03		
	VV_r	0,06		0,05		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,11		0,07		
	σ_l	0,06		0,11		
	VV_l	0,13		0,24		
12)	PROTEÍNAS TOTALES (g/dL)					
		NIVEL 1		NIVEL 2		
		\bar{X}_C	\bar{X}_F	\bar{X}_C	\bar{X}_F	
		6,6	6,7	4,4	4,0	Verificación
REPETIBILIDAD (DS)	S_r	0,04		0,00		
	σ_r	0,03		0,04		
	VV_r	0,04		0,06		
PRECISIÓN TOTAL (DS)	S_l	0,13		0,09		
	σ_l	0,09		0,07		
	VV_l	0,19		0,16		
\bar{X}_C =Promedio calculado, \bar{X}_F = Promedio definido por el fabricante, S_r = DS repetibilidad estimada, σ_r = DS repetibilidad definida por el fabricante, VV_r = Valor de verificación de repetibilidad, S_l = DS intra-laboratorio estimada, σ_l =DS intra- laboratorio definida por el fabricante, VV_l =Valor de verificación intra-laboratorio,  = Verificación aprobada para ambos niveles control,   = Verificación rechazada nivel control 1 y aprobada nivel control 2.						

Tabla 5: Resumen resultados de verificación de precisión obtenida de los métodos evaluados.

	NIVEL 1				NIVEL 2			
	REPETIBILIDAD		PRECISIÓN TOTAL		REPETIBILIDAD		PRECISIÓN TOTAL	
ANALITO	$S_r < \sigma_r$	$S_r \leq VV_r$	$S_l < \sigma_l$	$S_l \leq VV_l$	$S_r < \sigma_r$	$S_r \leq VV_r$	$S_l < \sigma_l$	$S_l \leq VV_l$
ACIDO URICO	✓	-	✗	✓	✓	-	✓	-
ALT	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	-
ALBUMINA	✓	-	✗	✓	✓	-	✓	-
AST	✗	✗	✓	-	✓	-	✓	-
BILIRRUBINA TOTAL	✗	✗	✗	✗	✓	-	✓	-
CALCIO	✗	✓	✗	✗	✓	-	✗	✓
COLESTEROL	✗	✗	✗	✗	✓	-	✗	✓
CREATININA	✓	-	✗	✓	✓	-	✗	✓
FOSFORO	✗	✓	✗	✓	✓	-	✓	-
GLUCOSA	✗	✗	✗	✗	✓	-	✓	-
MAGNESIO	✓	-	✗	✓	✓	-	✓	-
PROTEINAS TOTALES	✗	✓	✗	✓	✓	-	✗	✓

S_r = DS repetibilidad estimada, σ_r =DS repetibilidad definida por el fabricante, VV_r =Valor de verificación de repetibilidad,

S_l = DS estimada intra-laboratorio, σ_l =Desviación estándar intra- laboratorio definida por el fabricante, VV_l =Valor de verificación intra-laboratorio,

✓ = Verificación de precisión consistente. ✗ = Verificación de precisión no consistente.

Tabla 6: Verificación de la veracidad, según protocolo 1 de EP15 para control nivel 1

ANALITO	Valor asignado	Intervalo de Verificación	Verificación
ACIDO URICO	5,13	4,67 – 5,34	✓
ALT	32,41	32,42 – 36,51	✗
ALBUMINA	3,99	4,02 – 4,16	✗
AST	38,79	36,66 – 41,34	✓
BILIRRUBINA TOTAL	1,00	0,95 – 1,03	✓
CALCIO	8,94	7,88 – 8,65	✗
COLESTEROL	260,21	247,53 – 264,07	✓
CREATININA	2,39	1,92 – 2,18	✗
FOSFORO	3,63	3,51 – 3,72	✓
GLUCOSA	81,78	76,15 – 79,32	✗
MAGNESIO	1,92	2,00 – 2,19	✗
PROTEINAS TOTALES	6,62	6,58 – 6,71	✓

Si el valor asignado se encuentra dentro del intervalo de verificación, la verificación de la veracidad se encuentra aprobada (✓), de lo contrario la verificación se encuentra rechazada (✗).

Tabla 7: Verificación de la veracidad, según protocolo 1 de EP15 para control nivel 2

ANALITO	Valor asignado	Intervalo de Verificación	Verificación
ACIDO URICO	9,87	9,71 – 9,93	✓
ALT	99,75	109,76 – 115,58	✗
ALBUMINA	2,74	2,78 – 2,86	✗
AST	190,77	199,44 – 209,09	✗
BILIRRUBINA TOTAL	4,35	4,30 – 4,46	✓
CALCIO	12,26	10,93 – 11,91	✗
COLESTEROL	106,56	102,07 – 105,53	✗
CREATININA	5,53	4,74 – 5,26	✗
FOSFORO	7,12	7,37 – 7,58	✗
GLUCOSA	270,1	257,4 – 262,6	✗
MAGNESIO	4,40	4,26 – 4,42	✓
PROTEINAS TOTALES	4,29	4,35 – 4,53	✗

Si el valor asignado se encuentra dentro del intervalo de verificación, la verificación de la veracidad se encuentra aprobada (✓), de lo contrario la verificación se encuentra rechazada (✗).

Tabla 8: Verificación de veracidad y comparación de métodos de los analitos ácido úrico, albúmina y ALT, según protocolo 2 de EP15 con muestras de pacientes.

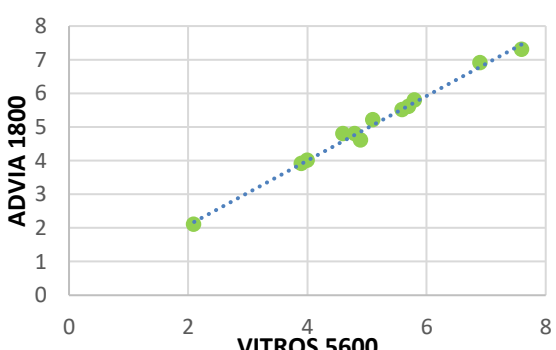
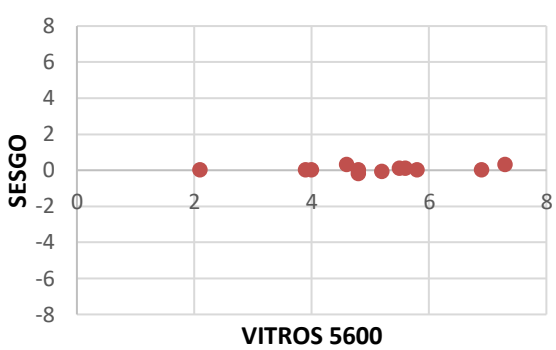
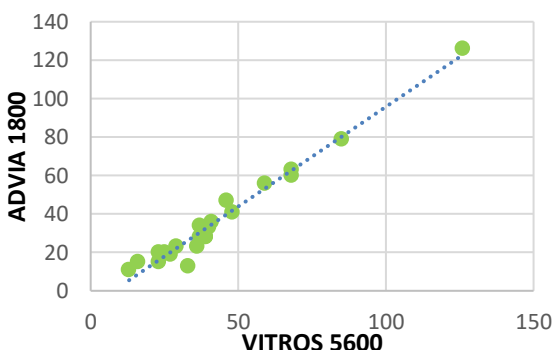
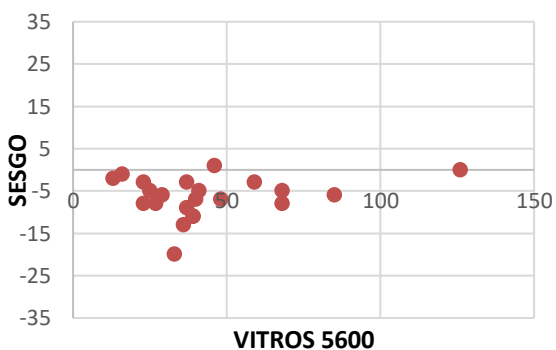
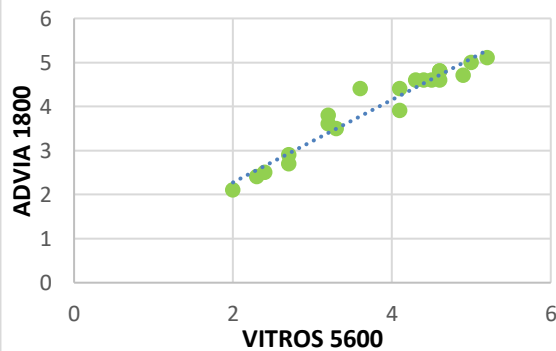
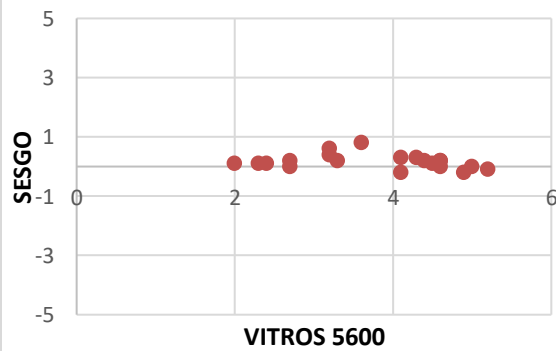
<p>1) ÁCIDO ÚRICO (n=12)</p> 	<p>Intervalo de referencia: 3,1-7,8 mg/dL</p> 
<p>Ecuación de recta: $y = x + 0,1625$ $r^2 = 0,9908$</p>	<p>\bar{b}: 0,04 mg/dL $\% \bar{b}$: 0,68%</p>
<p>2) ALANINA-AMINOTRANSFERASA (n=22)</p> 	<p>Intervalo de referencia: 7-40 U/L</p> 
<p>Ecuación de recta: $y = 1,0374x - 7,9909$ $r^2 = 0,9702$</p>	<p>\bar{b}: - 6,36 g/dL $\% \bar{b}$: - 18,12 %</p>
<p>3) ALBUMINA (n=20)</p> 	<p>Intervalo de referencia: 3,2-4,8 g/dL</p> 
<p>Ecuación de recta: $y = 0,9374x + 0,4021$ $r^2 = 0,9398$</p>	<p>\bar{b}: 0,17 g/dL $\% \bar{b}$: 4,97 %</p>
<p>Gráfico izquierda: Comparación de métodos y gráfico derecha: Sesgo entre ambos métodos \bar{b} = sesgo promedio expresado en concentración, $\% \bar{b}$: sesgo promedio expresado en porcentaje.</p>	

Tabla 9: Verificación de veracidad y comparación de métodos de los analitos AST, bilirrubina total y calcio, según protocolo 2 de EP15 con muestras de pacientes.

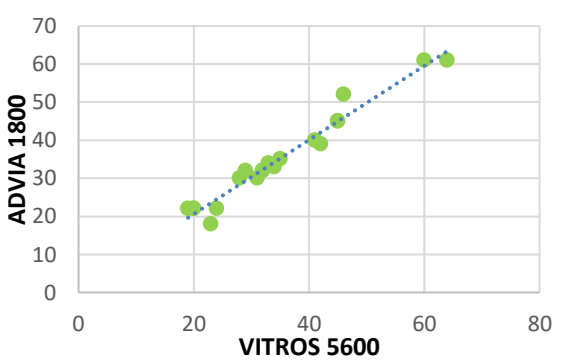
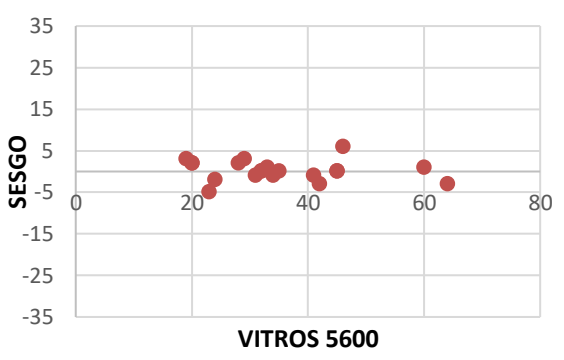
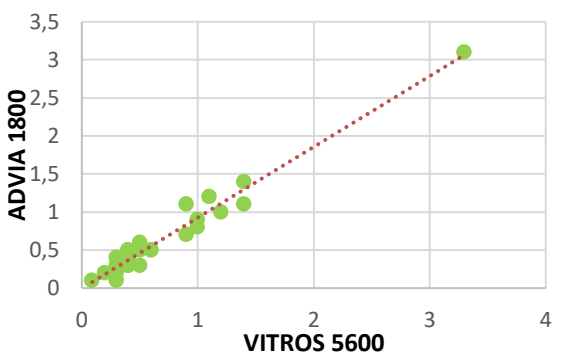
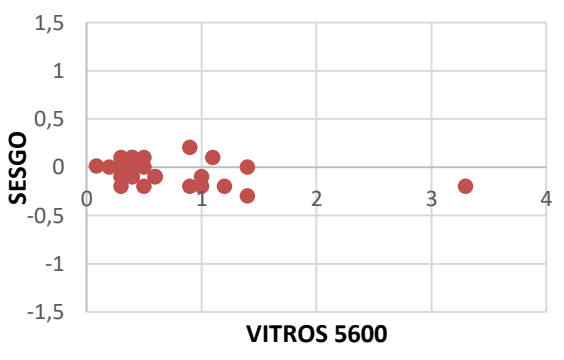
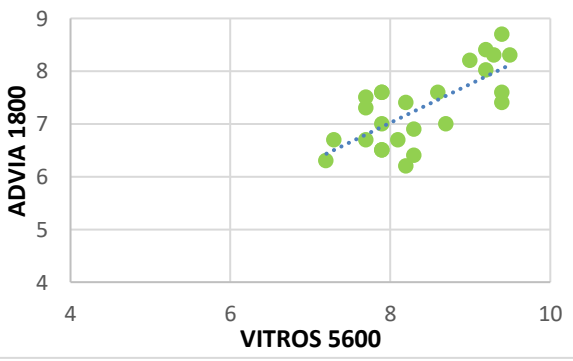
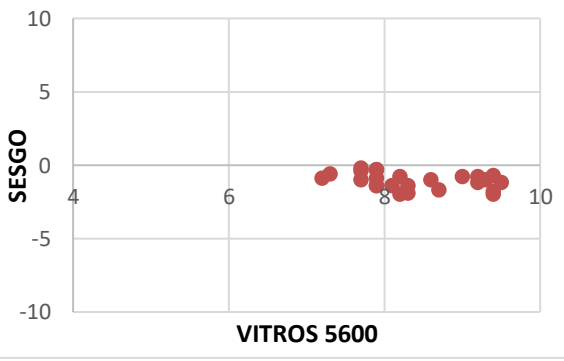
4) ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA (n=20) Intervalo de referencia:0-34 U/L	
	
Ecuación de recta: $y = 0,9735x + 1,1313$ $r^2 = 0,9607$	\bar{b} : 0,20g/dL $\%b$: 1,03%
5) BILIRRUBINA TOTAL (n=25) Intervalo de referencia:0,3-1,2 mg/dL	
	
Ecuación de recta: $y = 0,93x - 0,0041$ $r^2 = 0,9617$	\bar{b} : - 0,06 g/dL $\%b$: - 6,96%
6) CALCIO (n=25) Intervalo de referencia:8,3-10,6 mg/dL	
	
Ecuación de recta: $y = 0,7342x + 1,1483$ $r^2 = 0,5269$	\bar{b} : - 1,08mg/dL $\%b$: - 12,80%
Gráfico izquierda: Comparación de métodos y gráfico derecha: Sesgo entre ambos métodos \bar{b} = sesgo promedio expresado en concentración, $\%b$: sesgo promedio expresado en porcentaje.	

Tabla 10: Verificación de veracidad y comparación de métodos de los analitos colesterol, creatinina y fósforo inorgánico, según protocolo 2 de EP15 con muestras de pacientes.

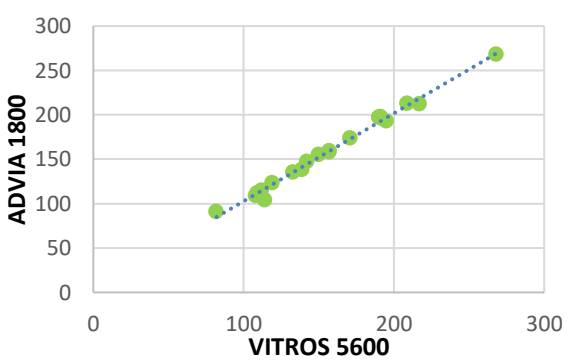
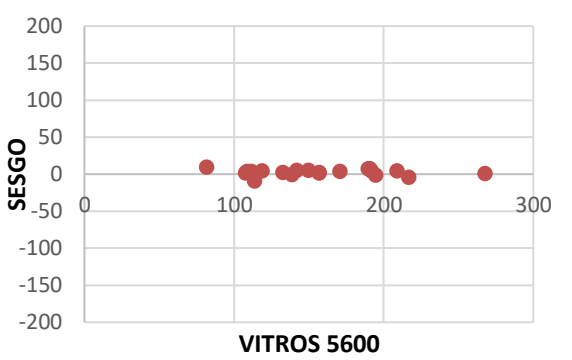
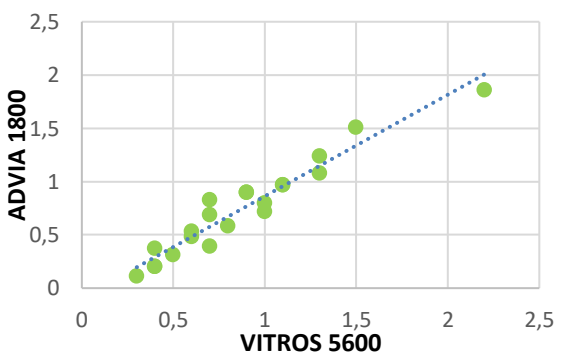
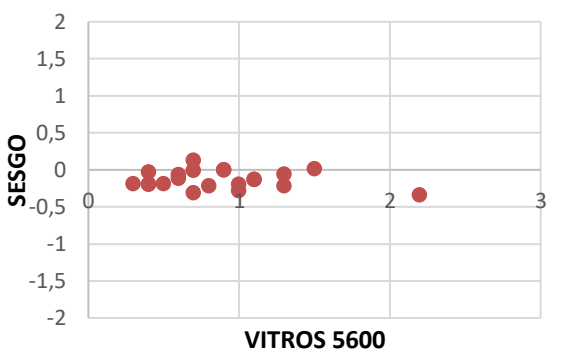
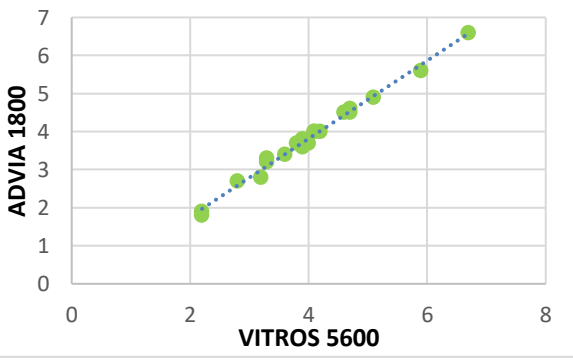
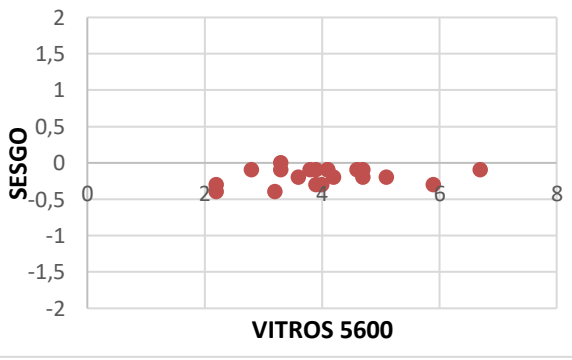
7) COLESTEROL (n=20)		Intervalo de referencia: <200 mg/dL			
		Ecuación de recta: $y = 0,9898x + 3,7088$ $r^2 = 0,9912$		\bar{b} : 2,10g/dL $\%b$: 1,56%	
8) CREATININA (n=21)		Intervalo de referencia: 0,5-1,1 mg/dL			
		Ecuación de recta: $y = 0,9525x - 0,0898$ $r^2 = 0,9285$		\bar{b} : - 0,13g/dL $\%b$: - 19,20%	
9) FÓSFORO INORGÁNICO (n=20)		Intervalo de referencia: 2,4-5,1 mg/dL			
		Ecuación de recta: $y = 1,0247x - 0,2843$ $r^2 = 0,9906$		\bar{b} : - 0,19 g/dL $\%b$: - 5,28%	
Gráfico izquierda: Comparación de métodos y gráfico derecha: Sesgo entre ambos métodos \bar{b} = sesgo promedio expresado en concentración, $\%b$: sesgo promedio expresado en porcentaje.					

Tabla 11: Verificación de veracidad y comparación de métodos de los analitos glucosa, magnesio y proteínas totales, según protocolo 2 de EP15 con muestras de pacientes.

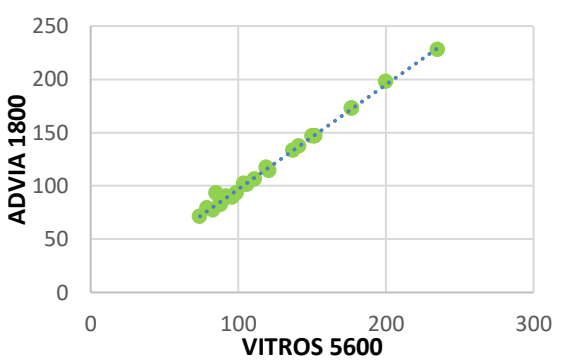
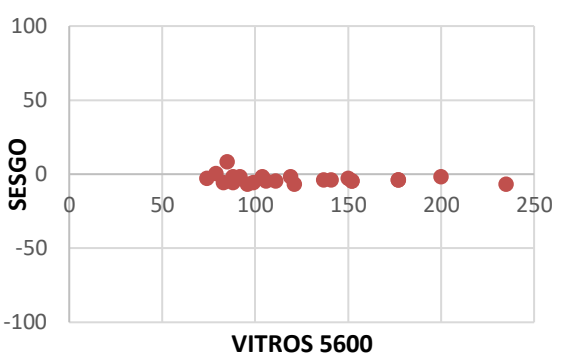
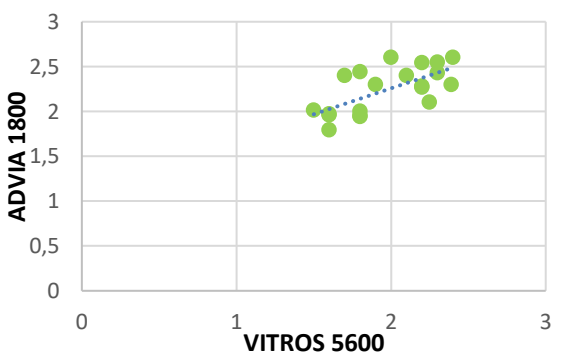
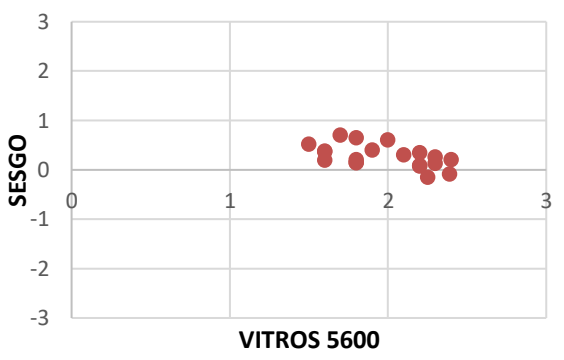
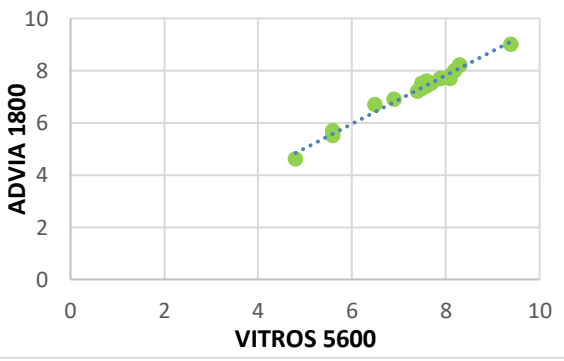
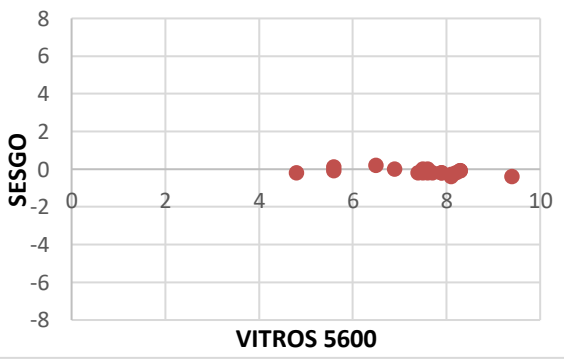
10) GLUCOSA (n=25)		Intervalo de referencia: 74-106 mg/dL			
		Ecuación de recta: $y = 0,9807x - 1,1927$ $r^2 = 0,9949$		\bar{b} : - 3,32g/dL $\% \bar{b}$: - 2,68%	
11) MAGNESIO (n=20)		Intervalo de referencia: 1,3-2,7 mg/dL			
		Ecuación de recta: $y = 0,5788x + 1,1$ $r^2 = 0,4481$		\bar{b} : 0,27g/dL $\% \bar{b}$: 14,87%	
12) PROTEÍNAS TOTALES (n=20)		Intervalo de referencia: 5,7-8,2 g/dL			
		Ecuación de recta: $y = 0,9299x + 0,3804$ $r^2 = 0,9837$		\bar{b} : - 0,14g/dL $\% \bar{b}$: - 1,79%	
Gráfico izquierda: Comparación de métodos y gráfico derecha: Sesgo entre ambos métodos \bar{b} = sesgo promedio expresado en concentración, $\% \bar{b}$: sesgo promedio expresado en porcentaje.					

Tabla 12: Coeficiente de determinación y sesgo de resultados obtenidos para muestras de pacientes según ADVIA 1800 vs VITROS 5600.

ANALITO	R^2	ANALITO	\bar{b}	$\overline{\%b}$
MAGNESIO	0,4481	ACIDO URICO	0,04	0,68
CALCIO	0,5269	ALT	-6,36	-18,12
CREATININA	0,9285	ALBUMINA	0,17	4,97
ALBUMINA	0,9398	AST	0,20	1,03
AST	0,9607	BILIRRUBINA TOTAL	-0,06	-6,96
BILIRRUBINA TOTAL	0,9617	CALCIO	-1,08	-12,80
ALT	0,9702	COLESTEROL	2,10	1,56
PROTEINAS TOTALES	0,9837	CREATININA	-0,13	-19,20
FOSFORO	0,9906	FOSFORO	-0,19	-5,28
ACIDO URICO	0,9908	GLUCOSA	-3,32	-2,68
COLESTEROL	0,9912	MAGNESIO	0,27	14,87
GLUCOSA	0,9949	PROTEINAS TOTALES	-0,14	-1,79

Tabla 13: Resumen resultados de verificación de precisión y veracidad obtenida de los métodos evaluados en el equipo ADVIA 1800, según protocolo de EP15-A2.

ANALITO	NIVEL 1			NIVEL 2		
	PRESICION		VERACIDAD	PRESICION		VERACIDAD
	R	PT		R	PT	
ACIDO URICO	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ALT	✗	✓	✗	✓	✓	✗
ALBUMINA	✓	✓	✗	✓	✓	✗
AST	✗	✓	✓	✓	✓	✗
BILIRRUBINA TOTAL	✗	✗	✓	✓	✓	✓
CALCIO	✓	✗	✗	✓	✓	✗
COLESTEROL	✗	✗	✓	✓	✓	✗
CREATININA	✓	✓	✗	✓	✓	✗
FOSFORO	✓	✓	✓	✓	✓	✗
GLUCOSA	✗	✗	✗	✓	✓	✗
MAGNESIO	✓	✓	✗	✓	✓	✓
PROTEINAS TOTALES	✓	✓	✓	✓	✓	✗

R= Repetibilidad. PT= Precisión Total. ✓ = Verificación consistente. ✗ = Verificación no consistente.

DISCUSIÓN

En la actualidad, las demandas en salud han ido aumentando y con ello es necesaria la realización de cambios a nivel hospitalario. El Hospital Dr. Gustavo Fricke, luego de la reacreditación obtenida en enero de 2018, y el aumento de un 21% en su capacidad asistencial en el nuevo recinto, requiere que las Unidades de Apoyo Clínico emprendan un crecimiento sostenido que les permita cubrir y superar la demanda intrahospitalaria e interhospitalaria. En este contexto, la implementación de un nuevo Laboratorio Clínico moderno y de alta complejidad permitirá satisfacer estas expectativas². Por este motivo, la Sección de Bioquímica del Laboratorio Clínico del HGF ha realizado una renovación total de su equipamiento, incorporando otras metodologías y técnicas más automatizadas que presentan las ventajas de ser más fáciles de mantener por el usuario, más rápidas en sus determinaciones y que, por supuesto, entreguen a los clínicos, resultados útiles y de calidad. Una vez que el nuevo equipamiento fue instalado en el laboratorio y antes de que empiece a ser utilizado en la rutina, fue necesario aplicar un protocolo de verificación para determinar el error de cada metodología realizada en los nuevos equipos⁹. El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) es una organización sin fines de lucro que reúne a la comunidad mundial de laboratorios para fomentar la excelencia mediante la creación de guías basadas en el consenso entre las partes interesadas, es decir, profesionales de la salud, entidades regulatorias y la industria del diagnóstico *in vitro*¹⁸. Esta entidad, entre sus guías, elaboró la EP15-A2 “Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario”⁹. En el presente trabajo se aplicó EP15-A2 para verificar que el equipo ADVIA 1800 recientemente adquirido por el HGF está operando con un desempeño aceptable en las condiciones de rutina propias del laboratorio⁹⁻¹⁴.

Los resultados obtenidos del protocolo de precisión descrito en EP15-A2 mostraron que de ambos niveles de material control de calidad, para el nivel 1, un 58% de los métodos verificaron su repetibilidad (ácido úrico, albumina, calcio, creatinina, fosforo, magnesio y proteínas totales) y un 67% su precisión total (ácido úrico, ALT, albumina, AST, creatinina, fosforo, magnesio y proteínas totales) y sólo un 25% de los métodos no lograron cumplir con la verificación de ambos parámetros (bilirrubina total, colesterol y glucosa). En contraste, para el nivel 2, el 100% de los métodos estudiados cumplieron con la verificación de repetibilidad y precisión total.

Analizando el comportamiento de aquellos métodos que no verificaron su precisión para repetibilidad como ALT, AST, bilirrubina total, colesterol y glucosa (42%) y para precisión total que corresponden a bilirrubina total, calcio, colesterol y glucosa (33%). Estos métodos fueron evaluados en el nivel 1, control con las concentraciones más bajas de todos los analitos, lo que *per se* genera una mayor imprecisión, sin embargo, al analizar la repetibilidad (S_r) y precisión total (S_t) obtenidas, todas se encuentran por debajo del 2% (a excepción del colesterol, $S_t=10,26$), lo que indica que no existe una gran dispersión en las determinaciones realizadas por el equipo con respecto a la media y la no verificación podría atribuirse a la metodología utilizada (EP15-A2⁹) que contempla para la determinación de la precisión medir cada analito por triplicado durante 5 días obteniendo un muestreo de 15 determinaciones ($n=15$). Este pequeño número de datos hace que, si una medición oscila con respecto a las demás, produzca que el error aleatorio aumente. El error aleatorio se entiende como 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 repetibilidad¹⁹ y se expresa como DS o CV¹¹. Si por el contrario se aplicara la guía más actualizada, EP15-A3, ésta dentro de sus modificaciones, recomienda medir cada analito por quintuplicado durante 5 días llegando a

un total de 25 determinaciones ($n=25$)²⁰, por lo tanto, al tener un mayor número de datos, si una de las repeticiones varía respecto a las demás no se verá tan afectada la precisión, además, un número mayor de muestras dará un mejor estimado del error aleatorio¹¹.

Por otro lado, se debe considerar la diferencia entre validación y verificación. Al fabricante del equipo y reactivos le corresponde la validación que es la confirmación, mediante el suministro de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos del método para una utilización o aplicación específica prevista¹⁵. Mientras que la verificación es la obtención de la evidencia objetiva necesaria para asegurar que las especificaciones de calidad, tanto de los equipos como de los reactivos, declaradas por el fabricante a través de los insertos se cumplen en la rutina del laboratorio¹⁵. Cabe destacar que, la validación por el fabricante es realizada en condiciones ideales que contemplan a un operario dedicado sólo a la validación y un ambiente controlado, en lo que respecta a temperatura, flujo de aire, humedad ambiental, calidad del agua, corriente eléctrica estabilizada, entre otras condiciones^{5,11,13}. Por ello los valores de repetibilidad y precisión total determinados por el fabricante en tales condiciones controladas son, por lo general, bastante más bajos que lo que se puede replicar en las condiciones de rutina de un Laboratorio Clínico con una carga de trabajo como la que presenta el Laboratorio del HGF.

Otro de los factores que generan aumentos del error aleatorio, corresponden al manejo del control de calidad comercial BioRad, que requiere para su uso una serie de pasos que dependen netamente del operario que lo realiza. Estos factores, corresponden a la reconstitución (correcto uso de pipeta de aforo y micropipeta), homogenización, descongelamiento de alícuotas (cambio de T°), etc. Otras variantes son factores propios del equipo y reactivos, como el sistema de recolección de la muestra, sistema de pre-dilución de reactivos y muestras, fuente de luz, fotómetro, temperatura del baño de reacción, temperatura de almacenamiento de los reactivos ($2-6^\circ\text{C}$) y la estabilidad que estos

tienen a bordo del equipo (4-60 días dependiendo del método²¹⁻³²). Estos numerosos factores corresponden a pequeños errores inevitables que se producen por eventos únicos imposibles de controlar durante el proceso de medición y son difíciles de identificar o conocer la magnitud de sus efectos, y no pueden corregirse del todo. Este error ocurre o está dado principalmente por el azar³³.

Con respecto a la verificación de la veracidad, según el protocolo 1, se obtuvo que un 50% de las técnicas logró verificar la veracidad para el nivel control 1 (ácido úrico, AST, bilirrubina total, colesterol, fosforo y proteínas totales) y sólo un 25% cumplieron con la verificación en el nivel 2 (ácido úrico, bilirrubina total y magnesio). Por lo tanto, en este parámetro predominó la no verificación de métodos; que para el nivel 1 correspondió a los métodos ALT, albumina, calcio, creatinina, glucosa y magnesio (50%) y para el nivel 2 las técnicas de ALT, albumina, AST, calcio, colesterol, creatinina, fosforo, glucosa y proteínas totales (75%). La veracidad, que se expresa cuantitativamente como sesgo, corresponde al error denominado error sistemático (ES), es decir, el valor medio que pudiera resultar de un número infinito de mediciones del mismo mensurando llevadas a cabo en condiciones de repetibilidad, menos el valor verdadero del mensurando¹⁹. Este error, a diferencia del error aleatorio, se mantiene constante o bien varía de manera predecible al reiterar las mediciones (siempre desplaza la media de la distribución en una dirección⁹) y está condicionado por algún factor distinto al azar³³. Además, el ES se denomina ES “constante” cuando es igual dentro de un rango de concentraciones¹¹, como es el rango que abarcan ambos niveles control. Se comportan de esta manera los métodos ALT y albumina que se subestiman resultados y calcio, creatinina y glucosa que los sobreestiman. Cuando el error cambia según la concentración se denomina ES proporcional¹¹, los métodos que se comportan así corresponden a AST, colesterol, fósforo, magnesio y proteínas totales. Por lo tanto, con estos antecedentes, podemos decir que ADVIA 1800 entrega resultados

sesgados con respecto al grupo par, sin embargo, parte de esto puede deberse al uso de distintos lotes de calibradores y/o reactivos por los distintos laboratorios del grupo par, lo que genera variación entre los laboratorios (sesgo) o a la influencia de la magnitud del error aleatorio en las corridas (CV)³⁴. Otros factores que pueden aumentar este error son los atribuidos a la matriz a evaluar (adición de analitos para alcanzar concentraciones necesarias o para aumentar la estabilidad y la liofilización del material control) y la estabilidad de los reactivos, estos elementos pueden influir en la falta de especificidad del método y por consiguiente producir un ES constante o influir en la generación de reacción competitiva y, por lo tanto, generar un ES proporcional¹¹. Algunas medidas aplicables para la disminución del error sistemático son recalibraciones que deben realizarse con regularidad según lo especifiquen los métodos o procedimientos de control de calidad o cuando se sustituyan y/o cambie el número de lote reactivo y tras la sustitución de componentes ópticos o hidráulicos fundamentales en el equipo. También se debe procurar un correcto almacenamiento del material control, calibradores y reactivos²¹⁻³².

Según la guía EP15-A2⁹, para los métodos que no lograron verificar su veracidad es necesario determinar si el sesgo y el error total son aceptables para las necesidades del laboratorio, el concepto de error total corresponde a la suma de cualquier grupo de errores que puede afectar la exactitud de un resultado analítico. Y el uso de este criterio de aceptabilidad depende de qué cantidad de error analítico es permitido por el laboratorio sin afectar o limitar el uso e interpretación de un resultado¹¹. El parámetro de aceptabilidad del método utilizado en la sección de bioquímica corresponde al error total máximo permitido o admitido (ETa), es decir, el requisito de calidad analítico que establece un límite para la imprecisión (error aleatorio) y la inexactitud (error sistemático) y que son permitidos en solo una medición o en un resultado de un único examen¹⁹. La sección de Bioquímica tiene

establecidos requisitos de calidad para los distintos métodos basados en la variabilidad biológica y el CLIA³⁵ (Anexo 1).

El error total calculado (ETc), se rescató del programa Unity, programa interlaboratorio que permite monitorizar la calidad de las pruebas internas³⁴, con el fin de conocer el desempeño de ADVIA 1800 por un periodo más prolongado de tiempo (un mes) y en las condiciones de rutina del laboratorio y no sólo con los datos recopilados para este estudio (5 días). Y se obtuvo que de los 10 analitos que no verificaron su veracidad (de ambos niveles de control) calcio, creatinina y proteínas totales no cumplen con el criterio de aceptabilidad del método al presentar un error total calculado mayor al error total admitido (Anexo 2). Al analizar el sesgo (%) y CV obtenido para estos analitos tenemos que en calcio el error más grande corresponde al sistemático y la posible raíz de esto son los reactivos, ya que, según las especificaciones brindadas por el fabricante, una vez a bordo del equipo y sin prolongadores de estabilidad en los recipientes poseen una estabilidad de 14 días y en estas condiciones requiere que la frecuencia de calibración sea diariamente²⁶. En el caso de creatinina, aunque el error que predomina es el aleatorio, de igual forma el error sistemático es alto y también se puede explicar por la estabilidad de los reactivos a bordo que es 9 días sin prolongadores de estabilidad en los recipientes y requiere una frecuencia de calibración de 3 días²⁸. Por último, para proteínas totales, lo que más influye en la no aceptación del método es el CV y como representa el error aleatorio que sucede al azar, es más difícil encontrar la causa de este error, que puede ser alguna de las que se han mencionado con anterioridad. Estos métodos no verificados ni aceptados requieren de medidas correctivas y su posterior reevaluación para asegurar que los resultados entregados por el equipo son confiables analítica y clínicamente.

Por otro lado, entre las técnicas que no cumplieron con la verificación de la precisión (repetibilidad y precisión total) y veracidad se encuentra la determinación de glucosa que

no verificó su desempeño para el nivel 1, sin embargo, desde el punto de vista analítico no se lo puede considerar como un método impreciso y sesgado, ya que, el ETc es menor al ETa, por lo tanto, no habrá repercusión clínica con sus determinaciones y esta técnica se puede incorporar sin problemas a la rutina.

La realización de una correcta comparación de métodos requiere de un protocolo distinto al utilizado en este trabajo, como la EP09: “Comparación del procedimiento de medición y estimación del sesgo utilizando muestras de pacientes”, que utiliza una mayor cantidad de muestras de pacientes (al menos un $n=40$) que se miden por duplicado, entre otras especificaciones necesarios para la obtención de evidencia útil a la hora de concluir si los métodos evaluados son estadísticamente comparables y si el método a prueba es un reemplazo adecuado para el método actual³⁸⁻³⁹. Por lo tanto, la comparación de métodos realizada nos permite conocer un panorama general y estimar la inexactitud o el error sistemático del nuevo equipo, mediante el análisis de la ecuación de la recta obtenida del gráfico que muestra el método a prueba (ADVIA 1800) vs método comparativo (VITROS 5600) para conocer el tipo de error que presenta el nuevo equipo en las metodologías evaluadas¹¹. Por lo tanto, se observa que la ecuación de la recta obtenida por los distintos métodos se representa como: $Y = m X + b$, donde¹¹:

1. Y: corresponde a la concentración obtenida por el equipo ADVIA 1800.
2. m: corresponde a la pendiente que describe el ángulo de la línea que provee el mejor ajuste entre los resultados generados por el método en evaluación y los obtenidos por el método de comparación. Una pendiente perfecta sería 1,00 como la que muestra el método de ácido úrico, sin embargo, las desviaciones son indicación de un error sistemático proporcional que está presente en menor medida en los métodos de albumina, colesterol y fosforo ($m \approx 1,00$) o en mayor medida en los métodos de calcio y magnesio ($m < 0,8$).

3. X: corresponde a la concentración obtenida por el equipo VITROS 5600.
4. b: corresponde al intercepto que indica la concentración entregada por el equipo ADVIA 1800 cuando el equipo VITROS 5600 entrega un valor de cero, por lo tanto, indica un error sistemático constante del equipo ADVIA. Los métodos que presentan un menor error corresponden a bilirrubina total y creatinina ($b \approx 0$) y los que presentan un mayor error son los métodos ALT y colesterol que muestran un intercepto -7,9 y 3,7 respectivamente.

Con respecto al coeficiente de determinación (r^2) este parámetro indica la proporción de variación de las concentraciones brindadas por el equipo ADVIA 1800 (variable Y) que es explicada por las concentraciones obtenidas por el equipo VITROS 5600 (variable X o también denominada variable predictora o explicativa) en un modelo de regresión⁴⁰, es una medida estadística de bondad del ajuste lineal o fiabilidad del modelo estimado a los datos. Se obtuvo un r^2 promedio de 0,89, por lo tanto, no existe un ajuste lineal perfecto y se presenta una dispersión en las concentraciones obtenidas con el equipo ADVIA 1800. Los métodos que demuestran poseer un alto grado de relación lineal ($r^2 > 0,99$) se pueden considerar procedimientos son confiables, que pueden ser verificados respecto al método comparativo^{11,41}, los métodos que cumplen con este desempeño son fosforo, ácido úrico, colesterol y glucosa. Cuando se obtiene un $r^2 < 0,99$ es necesario aumentar el número de muestras y reevaluar su coeficiente de determinación, esperado llegar al valor ideal de 1,00¹¹. De los métodos estudiados se observó que magnesio fue el analito que presento un peor ajuste lineal y, por lo tanto, una mayor dispersión en los resultados con un $r^2 = 0,45$ lo que muestra la presencia de error aleatorio para este método. Por el lado contrario, está glucosa con un coeficiente de determinación de $r^2 = 0,99$.

Con respecto al sesgo, en términos generales existe un sesgo promedio de -3,6% entre ambos equipos, lo que indica que ADVIA 1800 entrega resultados 3,6% menores que VITROS 5600. Los analitos que presentaron un mayor sesgo corresponden a creatinina con -19,20% y magnesio con 14,87% lo que en concentración equivale a -0,13 g/dL y 0,27 g/dL respectivamente. Esta diferencia entre los resultados obtenidos por un equipo y otro no se explica completamente por qué ADVIA 1800 utilice como metodología la química líquida y VITROS 5600 utilice la química seca como metodología, si fuese así habría diferencias en todos los analitos y no sólo en algunos como los nombrados anteriormente. Por lo tanto, las diferencias pueden atribuirse a la sumatoria de error aleatorio y sistemáticos con los que trabajan los equipos.

Por todo lo señalado el presente trabajo de internado dejó en evidencia el real aporte que significa contar en el Laboratorio Clínico con un profesional que, como Químico Farmacéutico, es competente para contribuir en el proceso de mejora continua de la fase analítica, ya que permitió detectar errores sistemáticos, cómo calibración de los métodos y la estabilidad de los reactivos y observar el desempeño en la medición de alguno de los analitos más solicitados por el médico. Con esto se logró realizar cambios en los procedimientos de rutina que lleva a cabo el personal del laboratorio con el nuevo equipamiento del laboratorio, y programar un nuevo protocolo de verificación utilizando la guía EP15-A3 por ser la versión más actualizada.

CONCLUSIÓN

Se aplicó satisfactoriamente el procedimiento verificación de métodos, según las directrices de la guía EP15-A2: “Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario” del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), logrando establecer que ADVIA 1800 posee una buena precisión con un CV promedio de todos los métodos evaluados inferior al 5% y aunque no es del todo exacto al compararlo con el grupo par, esto no repercute en la interpretación clínica al evaluarlo con los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio para el error total máximo admitido. La excepción son los métodos de calcio, creatinina y proteínas totales que requieren una reevaluación de su desempeño tras aplicar acciones correctivas, debido a que el proceso de verificación no termina hasta que el método demuestre un desempeño estable bajo las condiciones de trabajo de rutina del laboratorio.

La relación obtenida entre los equipos VITROS 5600 y ADVIA 1800 es similar en la mayoría de las metodologías, por lo tanto, considerando lo obtenido en la precisión y veracidad es aceptable el cambio de equipos en la sección de Bioquímica, sin tener mayores repercusiones en la interpretación por parte del clínico.

Por último, se debe tener presente que siempre existe la posibilidad de mejorar el desempeño analítico en el marco de la “mejora continua” del sistema de calidad para asegurar que los resultados del laboratorio sean confiables para los objetivos de diagnóstico, seguimiento y prevención.

BIBLIOGRAFIA

1. Servicio de Salud Viña del Mar Quillota Ministerio de Salud. 2017. Cuenta Pública Participativa 2017. 1-85 pp.
2. Hospital Doctor Gustavo Fricke. 2016. Planificación Estratégica 2016-2018 Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. 1-78 pp.
3. Hospital Dr. Gustavo Fricke. 2018. Un Laboratorio tecnológico y de alta complejidad para el Nuevo Hospital Fricke SSVQ. <http://www.hospitalfricke.cl/?p=9709> (página visitada el 30 de mayo del 2018).
4. Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2018. VITROS®5600 Sistema Integrado Hoja de Especificaciones. <https://www.orthoclinicaldiagnostics.com> (página visitada el 18 de mayo del 2018).
5. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2011. ADVIA 1800 Chemistry System Especificaciones Técnicas. <https://www.healthcare.siemens.com> (página visitada el 18 de mayo del 2018).
6. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2011. ADVIA Centaur XPT Especificaciones técnicas. <https://www.healthcare.siemens.com> (página visitada el 18 de mayo del 2018).
7. Prada F, Usero J, y Morillos J. 2010. Diseño, implantación, procedimientos operativos y gestión de un laboratorio de análisis clínicos con capacidad para procesar 1000 muestras/día. Universidad de Sevilla, Escuela Técnica Superior de Ingenieros, Dpt. De Ingeniería Química y Ambiental, Capítulo 4: Técnicas Analíticas.
8. Hongwei F, Shengyuan Y, Yichao W, Dongmei G, Xue L, Guifang Y y Yunde L. 2016. Methods compararison and bias estimation of three distinct biochemistry analytical systems in one clinical laboratory using patient samples. Clin Lab.; 62(1-2): 187-94.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Verificación del Desempeño de la Precisión y Veracidad por el Usuario: Directriz Aprobada- Segunda Edición. Documento CLSI EP15-A2, 25(17), 1-67.
10. Brambila E. 2007. Validación y Verificación de Sistemas de Medición en el Laboratorio Clínico, Universidad Autónoma de Puebla, México, 1-23 pp.
11. Westgard J. Validación Básica de Método – Entrenamiento en Gestión de la Calidad Analítica para Laboratorios Clínicos. 4ta ed. Wallace Coulter. 2013. 1 -340 pp.

12. Guglielmone R y Elías R. 2011. Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno. *Acta Bioquímica*, 45(2), 335-348.
13. Rodríguez-Benavides G y Blanco-Sáenz R. 2001. Aseguramiento de la calidad analítica y normativa ISO 17 025 en laboratorios clínicos y químicos. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 22 (1-2), 83-97.
14. Campillo S, Elías R, De Kiener G, Kiener O y Barzón S. 2017. Especificaciones de calidad en base a error total: ¿Cuál es la mejor elección? *Acta Bioquim Clin Latinoam*, 51(2), 227–235.
15. Centro Nacional de Metrología (CENAM) y Entidad Mexicana de acreditación (EMA). 2008. Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico. 1-47.
16. Bio-Rad Laboratories, Inc. 2018. Lyphochek® Assayed Chemistry Quality Control. <http://www.bio-rad.com> (página visitada el 29 de mayo del 2018).
17. Bio-Rad Laboratories, Inc. 2018. Unity Interlaboratory Program - QCNet™ España. <http://www.qcnet.com> (página visitada el 28 de octubre del 2018).
18. July Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. About CLSI. Recuperado de: <https://clsi.org/about/about-clsi/> (página visitada el 13 de noviembre del 2018).
19. Instituto de Salud Pública (ISP), Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2015. Guía Técnica Para Control de Calidad de Mediciones Cuantitativas en el Laboratorio Clínico. 1-19 pp.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. CLSI EP15-A3: User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline - Third Edition.
21. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2016. ADVIA Sistema de Química, Ácido úrico (UA). 10494051_ES Rev. G
22. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2016. ADVIA Sistema de Química, Albúmina (ALB). 10493936_ES Rev. E.
23. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2017. ADVIA Sistema de Química, Alanina-aminotransferasa (ALTP5P). 10493944_ES Rev. J.
24. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2007. ADVIA Sistema de Química, Aspartato-aminotransferasa (AST). 03906440 Rev. B.
25. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2017. ADVIA Sistema de Química, Bilirrubina Total_2 (TBIL_2). 10494037 Rev. G.

26. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2007. ADVIA Sistema de Química, Calcio (CA). 03935009 Rev. B.
27. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2016. ADVIA Sistema de Química, Colesterol_2 (CHOL_2). 10493968_ES Rev. D.
28. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2016. ADVIA Sistema de Química, Creatinina 2 (CREA_2). 10493978_ES Rev. L.
29. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2007. ADVIA Sistema de Química, Fósforo inorgánico (IP). 04227636 Rev. B.
30. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2016. ADVIA Sistema de Química, Glucosa-hexocinasa_3 (GLUH_3). 10698787_ES Rev. F.
31. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2007. ADVIA Sistema de Química, Magnesio (MG) 04388818 Rev. B.
32. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 2007. ADVIA Sistema de Química, Proteínas totales II (TP). 04484345 Rev. B.
33. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2010. Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: "Aspectos generales sobre la validación de métodos". 1-70 pp.
34. Guo X, Zhang T, Gao X, Li P, You T, Wu Q, Wu J, Zhao F, Xia L, Xu E, Qiu L y Cheng X. 2018. Sigma metrics for assessing the analytical quality of clinical chemistry assays: a comparison of two approaches, *Biochemia medica*, 28(2), 020708.
35. Hospital Dr. Gustavo Fricke. (2017). Requisitos de Calidad Química sanguínea. Sección de bioquímica, 2, 1-15.
36. Verma M, Dahiya K, Ghalaut V y Dhupper V. 2018. Assessment of quality control system by sigma metrics and quality goal index ratio: A roadmap towards preparation for NABL. *World journal of methodology*, 8(3), 44-50.
37. Gómez, R. 2015. Guía técnica para control de calidad de mediciones cuantitativas en el laboratorio clínico, 1-19 pp.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Comparación de métodos y estimación de sesgos utilizando muestras de pacientes- Segunda Edición. Documento CLSI EP09-A2. 22(19), 1-75.
39. Soh A, Binder L, Clough M, Hernandez M, Lefèvre G, Mostert K, Nguyen T, Otte K, Portakal O, Sandri M, Yen J, Huang J y Beshiri A. 2018. Comparison of the novel

ARCHITECT procalcitonin assay with established procalcitonin assay systems. *Practical laboratory medicine*, 12(11).

40. Mark L, Berenson D, Levine T y Krehbiel C. 2016. *Estadística para administración*. Pearson Educación, 424 pp.
41. Das B. 2011. Validation Protocol: First Step of a Lean-Total Quality Management Principle in a New Laboratory Set-up in a Tertiary Care Hospital in India. *Indian Journal of Clinical Biochemistry : IJCB*, 26(3), 235-243.

ANEXOS

ANEXO 1: Requisitos de calidad química sanguínea de la sección de Bioquímica del Hospital Dr. Gustavo Fricke.

ANALITO	Error Total Admitido (ETa)	Selección de ETa
ACIDO URICO	12,00	BV Min bias/ min imprecision
ALBUMINA	10,00	CLIA
ALT	41,20	BV Min bias/ min imprecision
AST	25,00	BV Min bias/ min imprecision
BILIRRUBINA TOTAL	26,90	BV Min bias/ min imprecision
CALCIO	11,11	CLIA
COLESTEROL	13,50	BV Min bias/ min imprecision
CREATININA	13,40	BV Min bias/ min imprecision
FOSFORO	15,20	BV Min bias/ min imprecision
GLUCOSA	10,40	BV Min bias/ min imprecision
MAGNESIO	25,00	CLIA
PROTEINAS TOTALES	10,00	CLIA

BV: Variabilidad Biológica; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments

ANEXO 2: Comparación de los valores de Error Total Calculado con el Error Total Admitido para ambos niveles de control de calidad. El color señala no conformidades.

ANALITO	NIVEL 1	NIVEL 2	Error Total Admitido (ETa)
	Error Total Calculado (ETc)	Error Total Calculado (ETc)	
ALBUMINA	4,30	9,56	10,00
ALT	27,42	20,75	41,20
AST	18,09	11,92	25,00
CALCIO	41,33	33,97	11,11
COLESTEROL	5,65	4,19	13,50
CREATININA	29,78	24,31	13,40
FOSFORO	9,06	6,27	15,20
GLUCOSA	7,91	6,47	10,40
MAGNESIO	14,03	8,92	25,00
PROTEINAS TOTALES	22,58	15,92	10,00