

EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO ANALÍTICO DE PARÁMETROS DE VERIFICACIÓN DE QUÍMICA SECA A UNA GRAN ALTITUD

EVALUATION OF ANALYTICAL PERFORMANCE OF DRY CHEMISTRY VERIFICATION PARAMETERS AT HIGH ALTITUDE.

Giancarlo Torres - Gamarra¹

RESUMEN

La instalación correcta de un analizador bioquímico depende del cumplimiento de las especificaciones del fabricante. El fabricante del analizador bioquímico Vitros 4600 (OrthoClinicalDiagnostics), que cuantifica analitos en base al método de química seca, garantiza un buen desempeño analítico de este hasta los 2438 msnm. Si la instalación se realiza a mayores altitudes, el laboratorio clínico debe aplicar protocolos experimentales que demuestren que el desempeño del analizador, tiene validez clínica. **Objetivo:** Evaluar el desempeño analítico de la química seca en un laboratorio clínico ubicado a gran altitud (Huancayo-Perú, 3259 msnm). **Metodología:** Estudio aplicativo y longitudinal. Se aplicó el protocolo EP15-A2 de CLSI como referencia de procedimientos estandarizados para calcular el SD y CV (error aleatorio) así como el sesgo (error sistemático) para dos niveles de concentración de algunos analitos de rutina tales como glucosa, úrea, creatinina, triglicéridos y AST, utilizando controles de tercera opinión de Bio Rad. A partir de los datos obtenidos se calculó la métrica sigma como indicador de desempeño analítico para cada analito, utilizando criterios de error total aceptable de CLIA. **Resultados:** Se obtuvieron métricas sigma, superiores a 4 para todos los analitos, encontrando desempeños: bueno para úrea, muy bueno para glucosa y excelente para creatinina, AST y triglicéridos. **Conclusión:** Se demostró que la química seca tiene un desempeño analítico aceptable, a pesar de ser utilizada en una altitud superior a las especificaciones del fabricante.

ABSTRACT

Correct installation of a biochemical analyzer depends on compliance with the manufacturer's specifications. The manufacturer of the Vitros 4600 biochemical analyzer (OrthoClinicalDiagnostics), which quantifies analytes based on the dry chemistry method, guarantees its good analytical performance up to 2438 masl. If the installation is carried out at higher altitudes, the clinical laboratory must apply experimental protocols that demonstrate that the performance of the analyzer has clinical validity. **Objective:** To evaluate the analytical performance of dry chemistry in a clinical laboratory located at high altitude (Huancayo-Peru, 3259 masl). **Methodology:** Application and longitudinal study. The CLSI protocol EP15-A2 was applied as a reference of standardized procedures to calculate the SD and CV (random error) as well as the bias (systematic error) for two concentration levels of some routine analytes such as glucose, urea, creatinine, triglycerides and AST, using Bio Rad third part controls. From the data obtained, the sigma metric was calculated as an indicator of analytical performance for each analyte, using CLIA criteria of total acceptable error. **Results:** Sigma metrics were obtained, higher than 4 for all the analytes, finding performances: good for urea, very good for glucose and excellent for creatinine, AST and triglycerides. **Conclusion:** Dry chemistry was shown to have acceptable analytical performance, despite being used at an altitude higher than the manufacturer's specifications.

INTRODUCCIÓN

El laboratorio clínico es un área de la salud en la que se realizan diferentes procedimientos analíticos sobre diversas muestras de origen biológico con la finalidad de medir las concentraciones de diversas moléculas o células relacionadas a enfermedades¹. De esta manera, se ha establecido que el laboratorio clínico influye de un 60 a 70% en las decisiones clínicas, es decir, en el establecimiento del

diagnóstico médico y, por lo tanto, en la elección de un buen y oportuno tratamiento para los pacientes². Para este efecto, los resultados reportados por el laboratorio clínico deben ser confiables. Y aunque es sabido que, en la fase preanalítica se produce mayor cantidad de errores que en la fase analítica³, debido a que en la fase analítica muchos procedimientos ejecutados están automatizados, es necesario

¹. Universidad Continental - Huancayo - Perú

Correspondencia a:

Nombre: Giancarlo Torres - Gamarra

Correo Electrónico: carlo.torres.gamarra@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-1491>

Telf.celular: +051-954483464

Palabras claves: control de calidad, química clínica, altitud, laboratorio clínico

Keywords: quality control, clinical chemistry, altitude, clinical laboratory

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 29 de agosto 2021

Aceptado para publicación: 1 de septiembre 2021

Citar como:

Torres - Gamarra G. *Evaluación del desempeño analítico de parámetros de verificación de química seca a una gran altitud.* Rev Cient Cienc Med 2022; 25(2): 150-156

evaluar con cierta periodicidad el desempeño analítico de los equipos⁴.

Ahora bien, el desempeño analítico de los equipos a su vez depende de las condiciones ambientales, como la altitud, la temperatura, la humedad y la presión atmosférica.⁵ Huancayo es una ciudad que se ubica a 3259 msnm, lo que se considera una gran altitud⁶ y está bien documentado que, a grandes altitudes, la presión atmosférica es menor. Así como las bajas presiones atmosféricas pueden producir efectos biológicos como por ejemplo, incremento de nivel de concentración de hemoglobina, eritrocitos, testosterona y proteína C reactiva⁷, es muy probable que también condicione parámetros mecánicos y por lo tanto, el desempeño analítico de los equipos de laboratorio clínico; aunque no hay estudios específicos al respecto.

La química seca es un método de análisis alternativo al conocido método de química líquida, siendo este último el más utilizado en los laboratorios clínicos. La química seca se basa en el uso de microslides multicapas (de difusión, de reactivo, de enmascaramiento, indicadora) que contienen los reactivos químicos en estado sólido⁸. Cuando un volumen pequeño de muestra se deposita sobre los microslides para diversos analitos, experimentan un cambio de coloración de su superficie, el cual es medido por el principio de reflectancia. Una de las ventajas de la química seca respecto a la química líquida (más usada), es que la interferencia de reacción por hemólisis, ictericia o lipemia es mucho menor, por lo que es más específica y sensible⁹.

Según la norma ISO 15189, todo laboratorio clínico debe verificar los métodos analíticos que utiliza en sus diversas áreas, para poder contrastar las especificaciones indicadas por los fabricantes¹⁰. Este proceso de verificación debería ser más exigente cuando un método analítico se utiliza en un ambiente para el que el fabricante no garantiza un buen desempeño, como un analizador bioquímico instalado a una mayor altitud, por ejemplo. El proceso de verificación de un método implica evaluar diferentes parámetros técnicos según la naturaleza de este, el cual puede ser cualitativo o cuantitativo⁵. En este caso, el método de química seca es de tipo cuantitativo y se puede verificar su precisión y veracidad. A partir de estos parámetros y el error total aceptable o especificación de calidad (ETA%), se puede

calcular la métrica sigma (σ) y con ésta conocer el desempeño analítico del método.¹¹

Six sigma es un enfoque de control de calidad y está siendo cada vez más utilizado por los laboratorios clínicos para poder conocer el desempeño analítico de sus diferentes métodos analíticos y poder decidir si son aceptables y si se pueden utilizar de forma rutinaria. Para conocer el desempeño analítico de un método se debe calcular primero la métrica sigma (σ) del método¹².

Es muy probable encontrar investigaciones referidas al desempeño analítico de métodos en el contexto de la "química líquida", sin embargo, la situación es muy diferente respecto al contexto de la "química seca". Los pocos estudios basados en la química seca, se realizan en altitudes que cumplen las especificaciones de sitio del fabricante, es decir, bajas altitudes.¹³

Así pues, el desempeño analítico de la química seca para diversos analitos, no es un proceso bien documentado a grandes altitudes y es precisamente esta situación en la que se precisa más su conocimiento, porque factores físicos que se condicionan por la altitud, pueden afectar de manera significativa la calidad de los resultados, ya que no se estaría cumpliendo con las recomendaciones de instalación de equipos dadas por el fabricante.¹⁴ En consecuencia, el objetivo de esta investigación fue evaluar el desempeño analítico de la química seca a gran altitud.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación corresponde a un estudio aplicativo, prospectivo y longitudinal realizado en el laboratorio clínico de la Clínica Ortega, ubicado a 3259 msnm, en la ciudad de Huancayo, Perú, en junio del 2018.

De entre el universo de variados analitos que podían cuantificarse, en la matriz suero, con el analizador bioquímico Vitros 4600 (OrthoClinicalDiagnostics), se seleccionaron 5 analitos diferentes por muestreo no probabilístico con base a los siguientes criterios de inclusión: pruebas de emergencia: glucosa, úrea y creatinina (medición de punto final), mayor frecuencia de solicitud médica: glucosa, úrea, creatinina y triglicéridos y prueba de perfil hepático: AST (medición cinética o de puntos múltiples).

El diseño de estudio consistió en hacer 3 mediciones, para cada uno de los 2 niveles de concentración de los analitos durante 5 días, obteniendo al final 15 resultados por nivel por analito. Estos datos se procesaron en tablas de Excel según las indicaciones de la guía EP15-A2 de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).¹⁵

Los analitos estudiados se obtuvieron a partir de controles liofilizados (Liphocheck Assayed Chemistry) correspondientes al programa interlaboratorio Bio Rad (controles de tercera opinión). Asimismo, se asumieron los criterios de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) como error total aceptable (ETa%) o especificación de calidad, según se muestra en la **tabla 1**.

Luego del procesamiento de datos con Excel,

se obtuvieron valores de coeficiente de variación intralaboratorio (CVi) y sesgo% (bias%) para cada nivel de concentración y analito estudiado. Con estos valores se calculó la métrica sigma (σ), utilizando la siguiente fórmula: $\sigma = (ETa\% - \text{sesgo}\%) / CVi$. Posteriormente, cada valor de métrica sigma se asoció a una clasificación de desempeño analítico según la **tabla 2**:

RESULTADOS

Estimación de CVi, sesgo% y error total

La aplicación del protocolo EP15-A2, permitió estimar la precisión del método a través del cálculo del CVi, mientras que, la estimación de la veracidad quedó representada por el cálculo del sesgo%. En base a estos valores, se calculó el ET%. Estos resultados pueden observarse en

Tabla 1. Error Total aceptable (ETa%) según CLIA

Analito	Rendimiento aceptable
Glucosa	Target value \pm 6 mg/dL or \pm 10% (greater)
Úrea	Target value \pm 2 mg/dL or \pm 9% (greater)
Creatinina	Target value \pm 0.3 mg/dL or \pm 15% (greater)
Triglicéridos	Target value \pm 25%
Aspartato aminotransferasa (AST)	Target value \pm 20%

Fuente: Valores obtenidos de la página web, Westgard QC: <https://www.westgard.com/clia.htm>

Tabla 2. Métrica sigma y desempeño analítico del método

Métrica sigma	Desempeño analítico
$\sigma < 2$	Inaceptable, no válido como procedimiento de medición de rutina
$2 \leq \sigma < 3$	Marginal, necesita se le aplique un esquema de mejoramiento de la calidad
$3 \leq \sigma < 4$	Pobre, va a necesitar se le aplique un esquema de control estadístico interno de la calidad con más de una corrida analítica (R) y varias corridas (N)
$4 \leq \sigma < 5$	Bueno, con un esquema de reglas múltiples se asegura la utilidad clínica de los resultados
$5 \leq \sigma < 6$	Muy bueno, con un esquema de regla única se asegura la utilidad clínica de los resultados
$\sigma \geq 6$	Excelente / De clase mundial

Fuente: *Sistemas de Gestión de Calidad para el Laboratorio Clínico*, J. Westgard. (2014).

la **tabla 3**:

Cálculo de métrica sigma (σ) y obtención del desempeño analítico

En base al cálculo de CV, sesgo% y la definición de las especificaciones de calidad (ETa%), se obtuvieron los valores de métrica sigma asociados a sus correspondientes desempeños analíticos, como puede observarse en la **tabla 4**:

Como puede observarse, la métrica sigma (σ) para los dos niveles de concentración de todos los analitos es superior a 4, que es el mínimo requerido para la utilización de un

método en el laboratorio clínico. Puede notarse también que no siempre se pueden tener los mismos desempeños para los dos niveles de concentración para un mismo analito. Por ejemplo, para la glucosa los niveles de desempeño son, muy bueno y excelente para el nivel de concentración 1 y 2, respectivamente.

A partir de las tablas también se puede advertir que el ET% para los dos niveles de concentración de todos los analitos, no supera el respectivo ETa% o especificación de calidad según CLIA.

Tabla 3. CVi, sesgo% y error total (ET%) obtenidos luego de la aplicación del protocolo EP15-A2

Analito	Unidad	Nivel	CVifab*	X [#]	Si [#]	CVi [§]	Valor verdadero	sesgo% [¶]	ET% ^{**}
Aspartato Transferasa (AST)	U/L	1	1.80	43.20	0.71	1.57	45.00	4.00	7.14
		2	1.80	225.73	4.19	1.81	232.00	2.70	6.31
Úrea	mg/dL	1	1.50	31.73	0.60	1.88	31.75	0.10	3.85
		2	1.50	89.53	1.11	1.24	89.23	0.30	2.78
Creatinina	mg/dL	1	2.10	1.94	0.03	1.59	2.01	3.50	6.68
		2	2.10	5.63	0.08	1.50	5.48	2.70	5.69
Glucosa	mg/dL	1	1.50	90.78	0.95	0.99	95.30	4.70	6.69
		2	1.50	273.07	3.79	1.38	275.00	0.70	3.45
Triglicéridos	mg/dL	1	1.10	197.53	3.11	1.57	198.00	0.20	3.34
		2	1.10	85.47	1.47	1.62	90.60	5.70	8.95

Nota: * CVifab: Coeficiente de Variación intralaboratorio permitido por el fabricante

[#] X: media

[#] Si: Desviación estándar intralaboratorio

[§] CVi: Coeficiente de Variación intralaboratorio.

^{||} Valor verdadero: Valor asignado por el fabricante Bio Rad; en realidad es un valor aceptado convencionalmente como verdadero, el cual se encuentra en el inserto de los controles de tercera opinión utilizados.

[¶] sesgo%: Diferencia entre el valor verdadero y la media, expresado en porcentaje

^{**} ET%: bias% + 2 CVi

DISCUSIÓN

El ET% para los dos niveles de concentración de todos los analitos, no supera el respectivo ETa% o especificación de calidad de CLIA, lo cual significa que los resultados obtenidos no sólo tienen validez estadística, sino también validez clínica. Por otro lado, se puede observar que los valores de métrica sigma son aceptables en todos los casos (mayores que 4), a pesar de que para algunos analitos el CVi obtenido en el laboratorio, es mayor que el CVi del fabricante (CVifab). Esto podría deberse a haber obtenido

valores de sesgo% relativamente bajos y al hecho de que los valores de ETa% para cada analito, según CLIA, son relativamente permisivos.

Otro factor que pudo influir de forma positiva en la obtención de valores de métrica sigma aceptables, pudo ser el uso de controles de tercera opinión con matriz humana (Bio Rad) como los aquí empleados y los valores de comparación (valores asumidos como verdaderos) más robustos, obtenidos a través de programas de comparación interlaboratorio.¹⁷

Un aspecto interesante es el referido al hecho de que no siempre se pueden tener los mismos

Tabla 4. Métrica sigma y desempeño analítico de la química seca los analitos estudiados

Analito	Unidad	Nivel	ETa% *	Métrica sigma (σ)	Desempeño analítico
Aspartato Transferasa (AST)	U/L	1	20.00	10.20	EXCELENTE
		2	20.00	9.57	EXCELENTE
Úrea	mg/dL	1	9.00	4.74	BUENO
		2	9.00	7.02	EXCELENTE
Creatinina	mg/dL	1	15.00	7.22	EXCELENTE
		2	15.00	8.22	EXCELENTE
Glucosa	mg/dL	1	10.00	5.33	MUY BUENO
		2	10.00	6.76	EXCELENTE
Triglicéridos	mg/dL	1	25.00	15.81	EXCELENTE
		2	25.00	11.88	EXCELENTE

Nota: * ETa%: Error Total aceptable o especificación de calidad expresado en porcentaje, según CLIA.

niveles de desempeño en los dos niveles de concentración para un mismo analito. En el caso de la úrea el nivel de concentración 1 tiene un desempeño bueno, mientras que en su nivel de concentración 2 tiene un desempeño excelente. Para la glucosa los niveles de desempeño son, muy bueno y excelente para el nivel de concentración 1 y 2, respectivamente. En ambos casos, los niveles de mayor concentración, tienen mayor valor de métrica sigma. Estas diferencias, podrían deberse a cierto efecto de la concentración en la especificidad analítica de la química seca.¹⁸

Haber obtenido valores de métrica sigma aceptables (mayores que 4) en esta investigación, no era algo que se esperaba considerando que el analizador bioquímico se encuentra trabajando por encima de la altitud descrita por el fabricante: ¿significa esto que la altitud no ejerce efectos negativos en su desempeño? o quizá que, ¿es posible limitar y hasta anular los efectos negativos de la altitud, de alguna forma? Para que estas preguntas sean válidas, es necesario comparar los resultados obtenidos con estudios que se hayan efectuado en condiciones lo más parecidas posible, aunque, estos son relativamente difíciles de encontrar por el ya explicado menor uso extendido de la química seca que, de encontrarse, se han realizado a bajas altitudes.¹⁹

M. Rodríguez¹⁴, obtuvo valores de ET% menores a los permitidos por CLIA para ácido úrico, úrea y creatinina, lo cual indicó una buena precisión, adecuada veracidad y validez

clínica para la química seca, habiendo utilizado el equipo Vitros 250 en un laboratorio ubicado a 1820 msnm.

A una altitud muy parecida a la del estudio anterior, N. Ramírez¹³ reportó el desempeño analítico de la química seca utilizando también el analizador Vitros 250, utilizando gráficas de decisión de método para glucosa, triglicéridos y colesterol, obteniendo desempeños, excelente, de clase mundial e inaceptable, respectivamente. En este último caso, también se usaron especificaciones de calidad de CLIA.

En otra investigación, realizada a nivel del mar, en Lima-Perú, J. Torero²⁰ reportó que los valores de métrica sigma de la química seca para glucosa, colesterol, triglicéridos, calcio y magnesio fueron superiores a 5, es decir, excelentes y de clase mundial, habiendo utilizado para esto, el analizador Vitros 5600, de mayor complejidad que Vitros 4600. Es necesario destacar que en este caso se usaron valores de error total aceptable recomendados por el Colegio Americano de Patólogos (CAP, Estados Unidos), los cuales son más exigentes que los de CLIA.²¹

Por lo descrito, puede observarse que, ya sea a nivel del mar, bajas o grandes altitudes, para analitos de rutina, la química seca tiene en general un buen desempeño analítico. Sin embargo, también se ha reportado desempeño analítico inaceptable para algunos analitos, como es el caso del colesterol a baja altitud¹³, es decir, a una altitud que se encuentra dentro de la máxima permitida por el fabricante. Así

pues, a partir de estos resultados, se podría deducir que, más que efectos negativos de la altitud, existirían efectos negativos de técnicas y procedimientos analíticos. Dicho de otra forma, procedimientos estandarizados y buenas prácticas de laboratorio clínico podrían compensar los efectos negativos de la altitud en los análisis de rutina.

No obstante, no se debe perder de vista que los valores de métrica sigma aquí descritos, están condicionados por el uso de especificaciones de calidad según CLIA (muy permisivos) y porque los valores de CVi y sesgo% se obtuvieron por aplicación del protocolo experimental de la guía EP15-A2. Para futuros estudios sobre lo que aquí se ha investigado, sería recomendable aplicar el nuevo protocolo experimental, propuesto por CLSI, en su guía EP15-A3, con mayor duración del experimento y mayor número de datos recolectados. Asimismo, se recomendaría trabajar en base a especificaciones de calidad más exigentes que los de CLIA.²¹

Los resultados obtenidos sugieren que la química seca y, por lo tanto, el analizador

bioquímico Vitros 4600 instalado a 3259 msnm, tiene valores de métrica sigma adecuados (≥ 4) a una altitud superior a la que el fabricante establece como límite (2438 msnm) para garantizar un buen desempeño.

Para que el buen desempeño analítico del analizador Vitros 4600 sea constante, es necesario que el programa de control interno de la calidad y la participación en programas interlaboratorio o de control externo de la calidad sean constantes. Asimismo, el proceso de verificación del método de química seca, debe ser realizado con cierta regularidad y se deberían asumir especificaciones de calidad (ETa%) cada vez más exigentes.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa su profundo agradecimiento a la empresa Desarrollo Médico SRL (Clínica Ortega - Huancayo) por haber financiado la presente investigación en el contexto de certificación de su laboratorio clínico, bajo la norma ISO 9001.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Torres-Gamarra, Giancarlo. **El ABC de la calidad en el laboratorio clínico**. 1ra ed. IELC, editor. México D.F: Editorial Prado; 2021. 516 p.
- 2 Lippi G, Mattiuzzi C, Favalaro EJ. **Pre-analytical variability and quality of diagnostic testing**. Looking at the moon and gazing beyond the finger. *New Zeal J Med Lab Sci*. 2015;69(1):4–8.
- 3 Westgard JO. **Prácticas Básicas de Control de Calidad** [Internet]. 4ta ed. USA, Madison: QC Westgard, Inc.; 2013. 326 p. Available from: https://www.ifcc.org/media/333582/2015_Prácticas_Básicas_de_Control_de_Calidad.pdf
- 4 Westgard JO. **Validación Básica de Método** [Internet]. 4ta ed. USA, Madison: QC Westgard, Inc.; 2013. 1–340 p. Available from: https://www.ifcc.org/media/333585/2015_Validación_Básica_de_Método.pdf
- 5 INACAL. **Directriz para la verificación de procedimientos de análisis cuantitativos en los laboratorios clínicos** [Internet]. Perú; 2018. Available from: https://www.inacal.gob.pe/repositorioaps/data/1/1/4/jer/documentosespecificos/files/DA-acr-21D_ok_Directriz_Verificación_clínicos_con_firma_mejorado.pdf
- 6 Viscor G, Torrella JR, Pagés T. **Un ejemplo de respuesta adaptativa integrada: la aclimatación humana a la altitud**. *J Heal med sci* [Internet]. 2020;6(2):87–95. Available from: <http://hdl.handle.net/2445/168806>
- 7 Gonzales GF. **Hemoglobin and testosterone: Importance on high altitude acclimatization and adaptation**. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(1):92–100.
- 8 Diagnostics OC. **Analizador VITROS® 4600 de Bioquímica**. Formación avanzada del usuario principal. Guía del Participante. USA; 2015.
- 9 Boes KM, Sink CA, Camus MS, Werre SR. **Evaluation of an in-clinic dry chemistry analyzer for canine, equine, and feline plasma samples**. *J Vet Diagnostic Investig*. 2018;30(6):902–10.
- 10 ISO 15189:2012 - **Requerimientos técnicos para laboratorios clínicos**. Perú; 2012 p. 90.
- 11 Unger G, Ruiz G, Milano P, Benozzi SF, Pennacchiotti GL. **Evaluación del desempeño analítico de tres métodos de cuantificación de hemoglobina A1c**. *Acta bioquím clín latinoam* [Internet]. 2014;48(2):183–9. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572014000200003
- 12 Mazziotta D, Stella Maris Carchio C, Carolina Cappella A, Goedelmann C, Pandolfo M, Bustos D, et al. **Aplicación de Seis Sigma en el Laboratorio Clínico**. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2019;53(4):525–62. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abccl/v53n4/v53n4a13.pdf>
- 13 Ramírez N. **Evaluación de los parámetros de verificación de método de química seca para análisis de glucosa, colesterol y triglicéridos en suero sanguíneo** [Internet]. [México]: Universidad Autónoma de Querétaro; 2016. Available from: <http://ri.uaq.mx/handle/123456789/3555>
- 14 Rodríguez M. **Evaluación de los parámetros de verificación de método de química seca para análisis de ácido úrico, urea y creatinina en suero sanguíneo** [Internet]. Universidad Autónoma de Querétaro; 2016. Available from: <http://ri.uaq.mx/handle/123456789/3553>
- 15 Clinical and Laboratory Standards Institute. **User Verification of Performance for Precision and Trueness**; Approved Guideline. USA, Pennsylvania; 2006.
- 16 de Almeida F, Lipp M. **Seis sigma no laboratório clínico: impacto na gestão de performance analítica dos processos técnicos Six sigma in clinical laboratory: impact in analytical performance management of technical process**. *Rev Bras Patol Médica Lab* [Internet]. 2005;41(5):301–12. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/JWqMnY5CsJZD8MDMhkyrr/?format=pdf&lang=pt>
- 17 Laboratories B. **Descubra la importancia del Control de Calidad de tercera opinión** [Internet]. USA; 2009. Available from: <https://docplayer.es/3710209-Descubra-la-importancia-del-control-de-calidad-de-tercera-opinion.html>
- 18 Zamora A. **Verificación de la imprecisión empleando dos protocolos**. *Rev Mex Patol Clínica* [Internet]. 2011;58(4):180–5. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt1146.pdf>
- 19 **Site Specifications for the VITROS® 5, 1 FS Chemistry System and VITROS® 4600 Chemistry System**. 2014.
- 20 Torero J. **Experiencia de la verificación de métodos en Bioquímica – Vitros 5600**. Perú, Lima; 2014.
- 21 Porras-caicedo A, Moreno D, Lugo O, Peña K, Iburguen J, Amariles A, et al. **Opciones para seleccionar límites analíticos de desempeño en el laboratorio clínico**. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab* [Internet]. 2012;59(1):35–42. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2012/pt121g.pdf>