

CONFIABILIDAD ANALÍTICA EN LA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN SUERO EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE, VENEZUELA

ANALYTICAL RELIABILITY IN THE DETERMINATION OF CREATININE IN SERUM IN CLINICAL LABORATORIES OF CUMANÁ, SUCRE STATE, VENEZUELA

HAIDEE M. GUARACHE F.¹, LUISA ROJAS^{2,3}

¹Departamento de Bioanálisis. ²Departamento de Química. Núcleo de Sucre.

³ Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas "Susan Tai". Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre, Venezuela

E-mail: haidee_guarache@cantv.net, lrojas40@yahoo.com

RESUMEN

Con el propósito de evaluar la confiabilidad analítica en la determinación de creatinina en suero, en los laboratorios clínicos de Cumaná, Estado Sucre, se distribuyeron dos muestras de sueros: una con concentración dentro (CN) y la otra fuera (CA) del intervalo de referencia de creatinina, a un grupo de 15 laboratorios clínicos, los cuales realizaron 20 determinaciones en cada control durante un mes, utilizando iguales métodos analíticos, pero diferentes espectrofotómetros de absorción. Con los datos reportados por los laboratorios de determinó la media (\bar{x}), desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV) y el error sistemático (ES). Se consideró como límite de precisión un $CV \leq 7,37\%$, y como error sistemático un valor de $d \leq 13,26\%$. Sólo el 20% de los laboratorios alcanzó precisión intralaboratorio y la desviación sistemática fue de 46,66 % y 53,33 para el CN y CA, respectivamente. La precisión interlaboratorio fue de 17,03 % para el CN y 13,95 % para el CA. De esto se concluye, que no es posible la transferibilidad de los resultados de creatinina entre los diferentes laboratorios, debido a que la precisión intra e interlaboratorio y la veracidad fue baja en la mayoría de los participantes. Por ello es necesario la implementación de programas de control interno y evaluación externa de la calidad en los laboratorios, con el fin de mejorar la confiabilidad de los resultados para la determinación de creatinina.

PALABRAS CLAVE: Precisión, veracidad, error sistemático, confiabilidad, creatinina.

ABSTRACT

In order to evaluate the analytical reliability in the determination of creatinine in serum, in clinical laboratories from Cumaná, Sucre state; two control samples, one inside the interval of creatinine reference concentration (CN) and one outside of such interval (CA) were distributed to a group of 15 clinical laboratories. Each laboratory carried out 20 determinations for each control sample, during one month, using similar analytical methods, but different absorption spectrophotometers. The mean (\bar{x}), standard deviation (DE), coefficient of variation (CV) and the bias (ES) were calculated from the data reported by each laboratory. A $CV \leq 7.37\%$ was considered the limit of precision and a bias of $d \leq 13.26\%$. Only 20% of the laboratories reached good intralaboratory precision and the systematic deviation was 46.66% and 53.33% for CN and CA, respectively. The inter laboratory precision was 17.03% for CN and 13.95% for CA. According to these results, the transfer of values of creatinine concentration between the different laboratories is not possible, because the intra and inter laboratory precision and veracity were low in most participants. Therefore, it is necessary to implement internal quality control programs and external evaluation to improve the reliability of results for creatinine determination.

KEY WORDS: Precision, veracity, systematic deviation, reliability, creatinine.

INTRODUCCIÓN

Es indiscutible el rol que cumple el laboratorio clínico en la medicina moderna, y ello ha llevado, en las últimas décadas, a un explosivo aumento en la cantidad de muestras a analizar. El problema es afrontar esta sobrecarga sin sacrificar la calidad del servicio; por lo que se hace necesario establecer un sistema de garantía de calidad para prevenir y controlar los errores que son responsabilidad del laboratorio (López 1994, ISO 2000, Fernández 2005).

El sistema de garantía de calidad en un laboratorio clínico debe incluir, entre otros, la participación en Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC). El PEEC es un sistema para evaluar objetivamente la calidad de los resultados obtenidos por los laboratorios clínicos participantes, por medio de un organismo exterior e independiente (Cabutti 2005).

El principal objetivo de estos programas es establecer comparabilidad entre laboratorios; si es posible, en

concordancia con un estándar. Además, permiten determinar los errores relativos y la variabilidad de los distintos métodos utilizados y comprobar si se están utilizando los métodos más exactos disponibles. De forma tal que, describen el nivel de desempeño alcanzado, en el área de laboratorio abarcado por el programa y estimula el desarrollo de la garantía de calidad (Mazziotta 2000).

Actualmente, existen varios programas de evaluación de calidad patrocinados por diversas sociedades científicas, gubernamentales o comerciales como la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA), Asociación Norteamericana de Química Clínica, Federación Internacional de Química Clínica, Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), Fundación Bioquímica Argentina (FBA); caracterizándose los laboratorios de Latinoamérica por un nivel insuficiente de confiabilidad en los resultados de laboratorio, lo que se ha observado en datos del PEEC de los países miembros de la COLABIOCLI (Boquet *et al.* 1996).

En Venezuela, se ha observado falta de interés por parte de las autoridades nacionales y regionales sobre la calidad de los exámenes que realizan los diferentes laboratorios de su jurisdicción. En un trabajo de investigación sobre evaluación externa de la calidad en Bioquímica Clínica, realizado en la ciudad de Cumaná por Guarache y Rodríguez (2003), reveló que, los resultados en las determinaciones de creatinina obtuvieron la menor precisión intralaboratorio y, además, fue el analito de mayor dispersión interlaboratorio.

La creatinina es uno de los parámetros que se determina con mayor frecuencia en el laboratorio clínico por ser útil en el diagnóstico de diversas nefropatías y su control permanente es de gran utilidad en aquellos pacientes que requieren diálisis. Así mismo, el diagnóstico de laboratorio en caso de insuficiencia renal crónica (IRC), se realiza mediante la estimación de la tasa de filtración glomerular (eGFR), cuya ecuación requiere sólo la medida exacta de creatinina sérica, talla y edad del paciente, sin necesitar la colección programada de orina de 24 horas (Levey *et al.* 1999, Myers *et al.* 2006, Rule *et al.* 2004).

Particularmente, en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, Venezuela, debido a la falta de participación en un PEEC, se planteó la necesidad de evaluar la confiabilidad

analítica en la determinación de creatinina en suero en un grupo de laboratorios clínicos. Todo ello con la finalidad de comparar los resultados de creatinina emitidos por dichos laboratorios, para comprobar si es posible la transferibilidad de los resultados; además, determinar los errores analíticos y la variabilidad de los resultados de cada laboratorio participante.

METODOLOGÍA

Se preparó un pool de suero de acuerdo a los procedimientos descritos por Mazziotta y Correa (2005), a partir de los sueros sobrantes frescos no ictericos, lipémicos ni hemolizados de los pacientes que acudieron al Laboratorio Clínico de la Universidad de Oriente. Una vez preparada la mezcla, se determinó la concentración de creatinina. Luego, se dividió el pool en dos partes iguales; una para el control "normal" (CN) y la otra para el control "anormal" (CA), en las cuales se ajustaron las concentraciones a niveles dentro y superior, respectivamente, al rango de referencia para creatinina. Después, se distribuyeron en viales y se almacenaron en el congelador. Para la determinación del intervalo de confiabilidad en los sueros control, diariamente se determinó la concentración de creatinina en cada vial de suero, durante 20 días consecutivos. Para ello, se utilizó un método modificado de Jaffé, punto final, trazable a un material de referencia certificado (CRM 967) por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), con el propósito de asegurar la exactitud de los resultados obtenidos, y por lo tanto, ser útiles para evaluar la veracidad de los laboratorios participantes.

Posteriormente, se procedió a distribuir 20 viales de CN y 20 viales de CA, preservados a 4°C para evitar el deterioro de la sustancia a analizar, a 15 laboratorios clínicos de la ciudad de Cumaná, que voluntariamente decidieron participar en el estudio.

Los laboratorios participantes aportaron información, mediante un formato de recolección de datos, en cuanto a su instrumento de medición y metodología utilizada. Para su identificación, a cada laboratorio se le asignó una letra como código, con el fin de asegurar la confidencialidad de los resultados. Todos los participantes realizaron 20 determinaciones en un período de un mes en ambos controles, utilizando el método de Jaffé cinético para la determinación de creatinina e instrumentos de medición, propios de cada laboratorio, según se especifica:

Laboratorio	Instrumento de medición	Modo de Operación
A	Express plus	Automático
B	RA-1000	Automático
C	Omega IV	Semiautomático
D	BTS 310	Semiautomático
E	Express plus	Automatizado
F	Omega IV	Semiautomático
G	Express plus	Automatizado
H	Biosystems BTS 310	Semiautomatizado
I	Express plus	Automatizado
J	Express plus	Automatizado
K	Biosystems BTS 310	Semiautomatizado
L	Biosystems BTS 310	Semiautomatizado
M	Erma INC AE-600	Semiautomatizado
N	Express plus	Automatizado
O	Erma INC AE-600	Semiautomatizado

Una vez terminado el procesamiento de los sueros por los laboratorios participantes, se procedió a recolectar los resultados obtenidos. Posteriormente, se procedió a determinar la precisión y veracidad de cada participante.

La precisión se determinó a través del valor de coeficiente de variación (CV):

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

\bar{x} : media, DE: desviación estándar

El cálculo de la precisión intralaboratorio se realizó con los valores de cada laboratorio, mientras que la precisión interlaboratorio se calculó mediante los valores de todos los participantes.

Se consideró como precisión intralaboratorio, valores menores o iguales a 7,37%; según las especificaciones de calidad de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA), la cual asumió las recomendaciones de la conferencia de Estocolmo de 1999 (Morancho y Fernández 2002, Calafell *et al.* 2005), sobre las estrategias para establecer especificaciones globales de la calidad en el laboratorio clínico para análisis realizados en suero.

La veracidad se evaluó mediante la ecuación de diferencia de medias (d) (González y Capriotti 2006). El cálculo de diferencia de medias (d) se expresó en valores relativos, según la siguiente fórmula:

$$d(\%) = \frac{x - \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100$$

x: media obtenida por cada laboratorio, \bar{x} : media de los controles “normal” y “anormal”

Se aceptó como límite de error sistemático 13,26%, según las especificaciones de calidad de la AEFA (Calafell *et al.* 2005).

Una vez realizado los cálculos estadísticos, se envió a cada laboratorio los resultados del período de evaluación, en forma confidencial, según el código asignado.

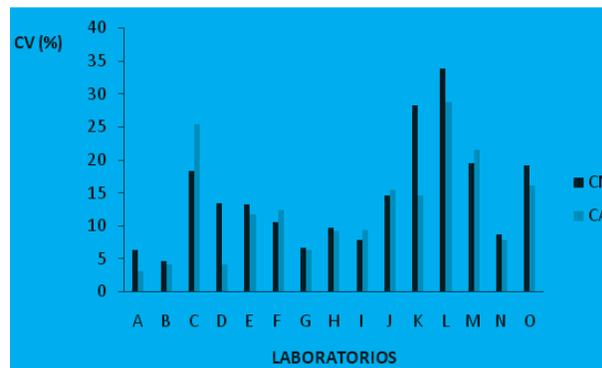


Figura 1. Imprecisión de los laboratorios clínicos en determinaciones de creatinina en suero.

La Figura 1 señala la imprecisión obtenida por cada laboratorio en el control “normal” y “anormal” de creatinina, a través del valor del CV. Sólo el 20% (A-B-G) de los laboratorios obtuvo alta reproducibilidad en los resultados, con valores de CV menores al 7,37%, siendo el laboratorio B el de mayor precisión. Dichos laboratorios utilizaron un método de Jaffé cinético con instrumentación automatizada, al igual que los laboratorios E y J, los cuales, sin embargo, no arrojaron alta precisión; por lo cual se infiere que la variabilidad interdiaria producida en dichos laboratorios fue por falta de un control de calidad analítica para la determinación de creatinina y no por la metodología empleada.

Por otra parte, los laboratorios con mayor imprecisión intralaboratorio fueron el C-K-L-M-O, representando el 33,33%. Todos ellos utilizaron instrumentación semiautomatizada, siendo el laboratorio L el de mayor imprecisión con un valor de CV de 33,92% y 28,78% para el control “normal” y “anormal”, respectivamente. Aunque estos laboratorios hayan utilizado instrumentos semiautomatizados para las determinaciones de creatinina, en los cuales intervienen mayores componentes analíticos con respecto a los automatizados, como pipeteo, mezclas y control del tiempo, los mismos pueden disminuirse o minimizarse con una adecuada selección del procedimiento de medida, apropiado mantenimiento preventivo del equipo

de medida, mediante el adiestramiento de los analistas y con un riguroso seguimiento del procedimiento escrito, mejorando así la precisión intralaboratorio.

Estos resultados de imprecisión concuerdan con un estudio sobre evaluación externa de la calidad en la ciudad de Cumaná, realizado por Guarache y Rodríguez, (2003), quienes obtuvieron valores de CV menores a 6,3% en sólo el 20% de los laboratorios para el CN y 50% para el CA.

Los resultados de este estudio coinciden también con los de Ramírez *et al.* (2006), realizados en los laboratorios de la ciudad de Mérida, los cuales presentaron precisión en el 28,57% y 57,14% para el CN y CA, respectivamente. Ello refleja, una vez más, la necesidad de implementar programas de control de calidad interno en los laboratorios de Venezuela.

En los resultados de la evaluación del error sistemático, se demuestra un 46,66% para el CN y 53,33% para el CA de laboratorios, con una desviación relativa aceptable menor al 13,26% (Figura 2).

Estos resultados concuerdan con Myers *et al.* (2006), en un estudio interlaboratorio, quienes concluyeron que es necesario la disminución de la desviación analítica en los laboratorios clínicos, en ensayos de creatinina. También concuerdan con un PEEC del Colegio Americano de Patólogos (CAP), donde se obtuvo una alta desviación sistemática en los sueros ensayados por los laboratorios, recomendando los programas de estandarización trazables a métodos de referencia de alto nivel, para mejorar los resultados de este analito (Miller *et al.* 2005).

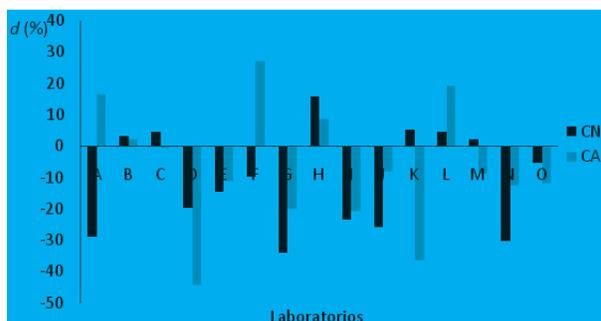


Figura 2. Error sistemático obtenido por los laboratorios en la determinación de creatinina en suero.

Esta estandarización se lograría, tal como lo refiere Myers *et al.* (2006), mediante el esfuerzo conjunto de los fabricantes de métodos e instrumentos, laboratorios clínicos, organizaciones gubernamentales y programas de evaluaciones externas de calidad. Al respecto, la guía ISO-15189 detalla los procedimientos para el

establecimiento de la trazabilidad de los resultados del laboratorio (UNE 2003).

Por otra parte, Miller *et al.* (2005), en un estudio interlaboratorio en Virginia, USA; encontraron una alta relación significativa entre la variabilidad y desviación de los resultados con los tipos de instrumentos de medición y no con los métodos usados.

La desviación analítica obtenida por los laboratorios participantes pudo ser causada, tal como lo refiere Gella (1998), por errores de calibración. Este autor afirma que no siempre es posible realizar una calibración adecuada del procedimiento o método de medida, por la ausencia de calibradores con las suficientes garantías en el valor asignado, o porque la matriz del calibrador es significativamente diferente de las muestras.

Según Leiva (2006), las mejores garantías para una correcta calibración, las ofrecen los materiales de calibración trazables a algún material de referencia certificado o patrón internacional y con incertidumbre conocida para el valor asignado. Desafortunadamente, tales cualidades no son frecuentes en la actualidad, aunque se espera que esta situación se corrija en un futuro próximo, por la influencia creciente de las normas internacionales (ISO 2000) sobre fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* en laboratorios clínicos. Por otra parte, el peso de la eliminación de los problemas de desviación sistemática, tal como lo refiere López (1994), no debe descansar únicamente sobre los hombros del responsable del laboratorio, sino también debe ser compartido por el fabricante y los distribuidores de equipos y reactivos.

En la Tabla 1 se reflejan los valores de CV interlaboratorio del control “normal” y “anormal” en los resultados de creatinina, demostrando la alta dispersión en los valores del analito entre los diferentes laboratorios participantes al analizar la misma muestra control. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado en la misma ciudad por Guarache y Rodríguez (2003). Ambas investigaciones arrojaron valores de CV mayores a los obtenidos por un grupo de trabajo de la Sociedad Francesa de Biología Clínica (SFBC) en laboratorios de Francia (Vivien *et al.* 2005), cuyos valores fueron de 14,2% para niveles “normales” y 7,7% para niveles altos de creatinina, utilizando métodos enzimáticos y cinéticos con instrumentación automatizada. Aunque en este estudio los laboratorios no utilizaron métodos enzimáticos, los cuales son más específicos (Oláh *et al.* 2008), sí utilizaron métodos cinéticos, por lo cual se

consideró una alta dispersión interlaboratorial para los resultados de creatinina.

Tabla 1. Variabilidad interlaboratorio en la determinación de creatinina en suero.

Controles	\bar{x}	DE	CV(%)
CN (1,32 ± 0,18) mg/dL	1,17	0,20	17,03
CA (4,15 ± 0,52) mg/dL	3,81	0,53	13,95

CN: control "normal", CA: control anormal, \bar{x} : media, DE: desviación estándar, CV(%): coeficiente de variación

La alta dispersión indica la necesidad de armonización entre los laboratorios participantes, la cual sólo es posible mediante la implementación de un PEEC (Miller *et al.* 2005, Terrés 2006). Ello permitirá al responsable de la gestión de la calidad del laboratorio, con la información obtenida de estos programas, seleccionar los instrumentos y métodos que respondan satisfactoriamente al consenso global de los laboratorios.

La alta variabilidad en los valores de creatinina en un mismo laboratorio y entre los diferentes laboratorios clínicos de Cumaná hace imposible la transferibilidad de los mismos. Esto es importante, tal como lo refiere González (2004) y Terrés (2006), pues la transferibilidad de los resultados es fundamental ya sea en un mismo o entre diferentes laboratorios, independientemente del fabricante, del método o del instrumento que se utilice y de esta manera satisfacer las necesidades de relevancia médica. Ello significa, que si un mismo paciente acude varias veces a lo largo del tiempo a un mismo laboratorio, no obtendrá comparabilidad entre sus resultados, ni tampoco para el que acuda a varios laboratorios, ya sea del mismo centro hospitalario o de la misma región.

Por ello, es importante la implementación de PEEC, tal como lo refiere Komenda y Beaulieu (2008). En su estudio, el programa redujo el error total promedio de 23,9 a 8,7% y el error sistemático promedio de 16,5 a 2,7%. Por lo cual, estos autores aseguran que implementando este programa a largo plazo, podría reducir en un 84% los errores de terapia en pacientes con enfermedades crónicas del riñón.

Adicionalmente, es considerable señalar la importancia que tiene para los laboratorios de Cumaná, el cumplimiento de normas de funcionamiento, como la norma COVENIN ISO 15189: 2004 "Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y competencia", la cual abarca todo el proceso analítico,

desde la etapa pre hasta la post analítica, dando importancia, entre otros, a la participación en PEEC, evaluación de la variabilidad biológica y analítica, además de la trazabilidad, la validación de los métodos analíticos y la medición de la incertidumbre de los resultados, para poder demostrar la relevancia médica de los mismos (FECOBIOBE, 2005). Ello permitirá al laboratorio ser competitivo y rentable en el tiempo con un sistema de gestión de calidad adecuado.

CONCLUSIONES

Los laboratorios clínicos participantes en este estudio deben mejorar su desempeño analítico en la determinación de creatinina, pues la precisión intra e interlaboratorio y la veracidad fue baja en la mayoría de ellos, debido a la falta de implementación de control de calidad interno y evaluación externa de la calidad. Por lo que no se recomienda la transferibilidad de resultados para este analito entre el grupo de laboratorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOQUET E., CASTILLO M., CÁCERES A., DYBKAER R., ESCUTIA V., FRANZINI C., JEFFERS D., MAZZIOTTA D., MCCLATCHEY K., MCQUEEN M., REJ R., RUIZ G., SIERRA R., TERRS A., TIBURCIO H., WILDE C. 1996. Mejoría continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina. Editorial Panamericana. México, pp. 55-86.
- CABUTTI N. 2005. Acreditación de laboratorios clínicos en América Latina. En: Gestión de calidad en el laboratorio clínico. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 251-272.
- CALAFELL R., BARCELÓ B., FERNÁNDEZ E.; GARCÍA M.; MARTÍNEZ S.; MORANCHO Z.; PICAPORTE M., SALVE M. 2005. Especificaciones de calidad analítica AEFA. An Clin., 30(3):99-104.
- FECOBIOBE 2005. Calidad. Guía para el proceso de acreditación de laboratorios clínicos en Venezuela. Federación de Colegios de Bioanalistas de Venezuela. Caracas, Venezuela, pp. 9-25.
- FERNÁNDEZ C. 2005. El Manual de Calidad. En: Gestión de calidad en el laboratorio clínico. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 47-82.

- GELLA 1998. Control de Calidad en el Laboratorio Clínico. BioSystems, S.A. Barcelona, España. 38 pp.
- GONZÁLEZ J. 2004. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. Editorial Masson. España. 544 pp.
- GONZÁLEZ L., CAPRIOTTI C. 2006. Validación de métodos en el laboratorio bioquímico. Parte I. Rev. Bioanal., 20(2): 14-18.
- GUARACHE H., RODRÍGUEZ N. 2003. Evaluación externa de la calidad en determinaciones de bioquímica clínica en Cumaná- Sucre. Rev. Fac. Farm., 45(1):30-35.
- ISO 2000. International organization for standardization. "Las normas ISO 9000 del 2000". <<http://www.calidad.com.ar>> (05/03/2007).
- KOMENDA P., BEAULIEU M. 2008. Regional implementation of creatinine measurement standardization. J. Am. Soc. Nephrol., 19: 164-169.
- LEIVA M. 2006. Material de referencia y comparaciones interlaboratorios. Herramientas para el control de calidad en laboratorios de ensayo. Centro Nacional del Medio Ambiente. Chile.
- LEVEY A., BOSCH J., LEWIS J., GREEN T., ROGERS N., ROTH D. 1999. A more accurate method to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. Ann. Int. Med., 130: 461-470.
- LOPÉZ A. 1994. Garantía de calidad hematológica. Trabajo de Ascenso. Escuela de Bioanálisis, Universidad central de venezuela, caracas. 139 Pp.
- MAZZIOTTA D. 2000. Organización y administración de programas de evaluación externa de la calidad. Fundación Bioquímica Argentina. La Plata, Argentina.
- MAZZIOTTA D., CORREA J. 2005. Control de Calidad. En Gestión de calidad en el laboratorio clínico. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp: 371-407.
- MILLER W., MYERS G., ASHWOOD E., KILLEEN A., WANG E., THIENPONT L., SIEKMANN L. 2005. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. Arch. Pathol. Lab. Med., 129 (3): 297-304.
- MORANCHO J., FERNÁNDEZ E. 2002. Gráficas del estado del arte extraídas del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Utilización para la selección de especificaciones de calidad. An. Clín., 27:101-134.
- MYERS G., MILLER W., CORESH J. 2006. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem., 52:5-18.
- OLÁH V., FODOR B., HORVÁTH A. 2008. Challenge and limitations in determination of serum creatinine. Orv. Hetil., 149 (7): 317-23.
- RAMÍREZ C., MOLINA L., RODRÍGUEZ E., BUELA L., LORENTE A., RODRÍGUEZ N. 2006. Evaluación externa de la calidad en la determinación de glucosa y creatinina en laboratorios clínicos de Mérida – Venezuela. Rev. Fac. Farm., 48 (1): 21-26.
- RULE A., LARSON T., BERGSTRALH E., COSIO F. 2004. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and chronic kidney disease. Ann. Intern. Med., 41(12): 929-937.
- TERRÉS A. 2006. Estimación de la incertidumbre y de la variabilidad total en el laboratorio clínico. Rev. Patol. Mex. Clin., 53(4): 185-196.
- UNE 2003. Unión Nacional Europea. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y competencia. ISO 15189: 2003. Asociación Española de Normalización y Certificación. AENOR. Madrid.
- VIVIEN S., GALTEAU M., CARLIER M., AISSA A., HANSER A., HYM B., MARCHAL A., MICHOTÉY O., LIAUDET A. 2005. Impact of standardized calibration on the inter-assay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. Clin. Chem. Lab. Med., 43(11): 1227-1233.