

Normalización en el Sector Químico Clínico: I) El contexto internacional

Saúl López-Silva¹, María Luisa Castillo de Sánchez²

Centro de Innovación y Desarrollo Tecnológico en Salud (CIDETS), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, Gro. México. Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, A.C., México, D. F.

RESUMEN

Durante los últimos 40 años, el esfuerzo de normalización del laboratorio clínico se ha basado en la convicción de nuestra profesión de proporcionar servicios analíticos confiables y oportunos. En términos prácticos, la normalización del laboratorio clínico tiene distintas orientaciones y resultados. Dentro del proceso de normalización se incluye el desarrollo de materiales y métodos de referencia, la expedición de leyes, reglamentos y normas técnicas, así como el establecimiento de recomendaciones y lineamientos profesionales. El nivel y las actividades de normalización de la química clínica, no obstante, no se conocen en modo suficiente y claro. El objetivo de esta serie de artículos es hacer una síntesis de los aspectos más relevantes del asunto en el mundo (1ª parte) y en México (2ª parte), en modo de contar con un documento de referencia que pueda facilitar la actualización de los químicos clínicos en esta materia y la modernización de los laboratorios clínicos de nuestro país acorde con el concierto internacional.

Palabras clave: Normalización, norma, lineamiento, materiales de referencia, organismos de normalización.

INTRODUCCION

El término Normalización es equivalente al vocablo inglés de “*standardization*”, el cual a menudo se traduce literalmente como estandarización. De acuerdo a la Ley Federal de Metrología y Normalización (LFMN)¹, la normalización se define como el proceso mediante el cual se regulan las actividades desempeñadas por los sectores tanto privado como público, en materia de salud, medio ambiente, seguridad al usuario, información comercial, prácticas de comercio, industrial y laboral. En este proceso se establece la terminología, la clasificación, las directrices, las

ABSTRACT

During the last 40 years, the efforts of standardization in the field of clinical laboratories have been oriented by the need of provide analytical services with high level of reliability and opportunity. Standardization in clinical chemistry includes reference materials and methods, nomenclature, analytical standards, technical reports, guidelines and recommendations. The objective of this serie of articles is provide a practical review about standardization in clinical chemistry in the world (part I) and México (part II).

Key words: Standardization, recommendation, guideline, reference material, standards.

especificaciones, los atributos, las características, los métodos de prueba o las prescripciones aplicables a un producto, proceso o servicio. El sector del laboratorio clínico no está exento de este mecanismo regulatorio. En los hechos, la química clínica es una de las disciplinas más intensamente normalizadas. Durante los últimos 40 años, el esfuerzo de normalización del laboratorio clínico se ha basado en la convicción de nuestra profesión de proporcionar servicios analíticos confiables y oportunos. Debe reconocerse que ha sido una tarea conjunta de la profesión, la industria de diagnóstico y el sector académico de todo el mundo, lo que ha permitido el desarrollo del cual podemos beneficiarnos ahora.

En términos prácticos, la normalización del laboratorio clínico tiene distintas orientaciones y resultados. Dentro del proceso de normalización se incluye el desarrollo de materiales y métodos de referencia, la expedición de leyes, reglamentos y normas técnicas, así como el establecimiento de recomendaciones y lineamientos profesionales. La producción y uso de estos elementos se basa en principios universales como la participación de los interesados, el consenso y la actualización periódica.

El nivel y las actividades de normalización de la química clínica, no obstante, no se conocen en modo suficiente y claro. El objetivo de esta serie de artículos es hacer una síntesis de los aspectos más relevantes del asunto en el mundo (1ª parte) y en México (2ª parte), en modo de contar con un documento de referencia que pueda facilitar la actualización de los químicos clínicos en esta materia y la

¹ Centro de Innovación y Desarrollo Tecnológico en Salud (CIDETS), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, Gro. México. E-mail: slopez@uagro.mx

² Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, E-mail: ambcli@prodigy.net.mx

Correspondencia: Dr. Saúl López Silva. Centro de Innovación y Desarrollo Tecnológico en Salud (CIDETS), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, Gro. México. E-mail: slopez@uagro.mx

modernización de los laboratorios clínicos de nuestro país acorde con el concierto internacional.

METODOLOGIA

Esta serie es producto de una revisión exhaustiva de las publicaciones oficiales de los principales organismos de normalización internacionales y nacionales que están relacionados con el sector del laboratorio clínico. Adicionalmente se hace una referencia especial a las actividades de normalización en las que ha estado involucrada la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica.

Normalización a nivel internacional:

En el nivel internacional encontramos un importante número de organismos gubernamentales, no gubernamentales y profesionales que han dedicado esfuerzos a la normalización de los laboratorios clínicos (cuadro 1). En este grupo se incluyen organizaciones que aun cuando son nacionales, sus actividades tienen un efecto global, como es el caso del NCCLS y el CDC. En la mayor parte de los casos se trata de iniciativas surgidas de los grupos profesionales, con la participación de la industria de reactivos y equipos de diagnóstico.

CUADRO 1

Organismos con actividad de normalización internacional en el sector del laboratorio clínico	
OMS	Organización Mundial de la Salud
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
ISO	International Organization for Standardization
ICSH	International Committee for Standardization in Hematology
CEN	Comité Européen de Normalisation
COLABIOCLI	Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica
EC4	European Communities Confederation of Clinical Chemistry
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NRCLS	National Reference System the Clinical Laboratory
CDC	Center for disease control and prevention
NIST	National Institute for Standardization and Technology

OMS - Organización Mundial de la Salud

Desde hace varias décadas, las actividades de la OMS han impactado la organización y la operación del laboratorio clínico. Debe recordarse por ejemplo, que la OMS ha impulsado el desarrollo de materiales de referencia para hormonas esteroideas y proteínas

plasmáticas desde hace más de 30 años. Actualmente, la división encargada de estos programas ², tiene como misión mejorar la calidad y la efectividad de la atención de la salud a través de servicios de laboratorio apropiados. Para lograrlo, desarrolla acciones tendientes al desarrollo de políticas de normalización, aseguramiento y evaluación de la calidad, administración eficiente, seguridad y entrenamiento para los laboratorios clínicos. La operación de dichas acciones se materializa a través de una red de centros colaborativos de la OMS que funcionan en todo el mundo (cuadro 2). La OMS además patrocina diversos esquemas internacionales de evaluación externa de la calidad para laboratorios en las áreas de coagulación, serología de grupos sanguíneos, química clínica, hematología, inmunología, microbiología y parasitología.

CUADRO 2

Centros colaborativos de la OMS en tecnología de laboratorios de salud

WHO Collaborating Centre for Diagnostic Haematology Technology, London, UK
WHO Collaborating Centre for Education and Training in Laboratory Quality Assurance, Helsinki, Finland
WHO Collaborating Centre for Reagent Production, Shanghai, China
WHO Collaborating Centre for Quality Control, Geneva, Switzerland
WHO Collaborating Centre for Research & Reference Services in Clinical Chemistry, Birmingham, UK
WHO Collaborating Centre for Quality Assurance in Haematology, Watford, UK
WHO Collaborating Centre for Quality Assurance and Standardization in Laboratory Medicine, Düsseldorf, Germany
WHO Collaborating Centre for External Quality Assessment in Clinical Microbiology, Leuven, Belgium

IFCC - Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

Como organización internacional que agrupa a 78 sociedades nacionales y 34 miembros corporativos de la industria de la química clínica, la IFCC ha centrado las actividades de su División Científica ³, en proyectos donde la normalización de las diversas disciplinas del laboratorio clínico es una tarea prioritaria. Hasta diciembre del 2000, la división científica de la IFCC tenía 6 comisiones y 13 grupos de trabajo (cuadro 3), con proyectos relacionados con la normalización. Siguiendo el espíritu de trabajo de la IFCC, el consenso y la participación de la profesión, la academia y la industria, son los dos elementos que fortalecen las recomendaciones y los métodos y materiales de referencia que ha producido. Ejemplo de estos productos son los métodos recomendados por la IFCC para la medición de la actividad catalítica de enzimas de importancia clínica, los cuales son usados por laboratorios clínicos de todo el mundo. Algunos proyectos se desarrollan en colaboración con otros organismos internacionales

como la IUPAC y el ICSH, o con sociedades profesionales de carácter nacional como la Sociedad Alemana de Medicina de Laboratorio (DGLM) o la Asociación Americana de Química Clínica (AACC), mientras que otros son financiados por la industria diagnóstica, para contar en tiempo breve con estándares reconocidos por todos los productores de equipos de diagnóstico.

CUADRO 3

Comisiones y grupos de trabajo de la IFCC con proyectos de normalización

Comisiones

Nomenclature, properties and units (C-NPU) en colaboración con la IUPAC

Molecular biology techniques in clinical chemistry (C-MBT)

Plasma Proteins (C-PP)

Standardization of markers of cardiac damage (C-SMCD) en colaboración con la AACC y la DGLM

Standardization of coagulation tests (C-SCT) In collaboration with ICSH

Calibrators in Clinical Enzymology (C-CCE)

Grupos de trabajo

Selective electrodes (WG-SE)

Reference methods for apolipoproteins (WG-MA)

Standardization of human chorionic gonadotropin (WG-SHCG)

Laboratory Diagnosis of Porphyria (WG-LDP)

Standardization of Lp(a) (WG-Lp(a))

Standardization of HbA1c (WG-HbA1c)

Standardization of Steroid Hormone measurements (WG-SSHM)

Patient Sample Identification (WG-PSI)

Nanotechnology (WG-NT)

Standardization of Osteocalcin Measurements (WG-SOM)

Intracellular and Cell Surface Markers (WG-ICSM)

Laboratory Practice Guidelines on Monitoring Immunosuppressive Drugs (WG-MID)

Standardization of Total Plasma Homocysteine Measurement (WG-SHM)

Actualmente se han desarrollado varios materiales de referencia (cuadro 4) ⁴ en colaboración con otras organizaciones como la OMS y el IRMM (Institute of Reference Materials and Measurements), el cual es un centro de investigación de la Unión Europea. Otras tareas de normalización importantes se desarrollan en las demás divisiones de la IFCC. Se ha producido un diccionario de Inglés-Español de ciencias de laboratorio clínico ⁵. Se preparan actualmente recomendaciones para la evaluación de costos y la gestión de los recursos financieros en los laboratorios, así como propuestas tendientes a orientar la formación curricular y de posgrado de los químicos clínicos en todo el mundo.

CUADRO 4

Materiales de referencia desarrollados por la IFCC

Código del material de referencia	Componente
CRM470	Proteínas plasmáticas
SP1	Apolipoproteína A1
SP3	Apolipoproteína B
WHO (Free) 96/668	Antígeno prostático específico libre
WHO (90:10) 96/700	Antígeno prostático específico acomplexado
IRMM/IFCC 451	Cortisol
IRMM/IFCC 452	Gamma glutamiltransferasa
IRMM/IFCC 453	Isoenzima 1 de la Lactato Deshidrogenasa
IRMM/IFCC 454	Alanina Aminotransferasa
IRMM/IFCC 454	Creatinincinasa Humana CK-MB

IUPAC – Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

La IUPAC, a través de la sección de Química Clínica de la División VII de Química y Salud Humana ⁶, ha tenido una actividad fundamental en la normalización de la terminología, conceptos y nomenclatura que utilizamos en el laboratorio clínico (cuadro 5). La IUPAC funciona en modo coordinado con la IFCC en la preparación de recomendaciones e informes técnicos que han sido publicados en las principales revistas científicas de nuestra disciplina.

CUADRO 5

Recomendaciones e Informes Técnicos preparados por la IUPAC

Glossary of Terms in quantities and units in clinical chemistry (Recommendation 1995, 1996).

Properties and Units in the Clinical Laboratory Sciences. Esta serie incluye:

- I. Syntax and semantic rules (Recommendation 1995).
- II. Kinds-of-property (Recommendation 1996).
- III. Elements (of properties) and their code values (Technical report 1997).
- IV. Properties and their code values (Technical report 1997).
- V. Properties and units in Thrombosis and Haemostasis (Recommendation 1995, 1996).
- VI. Properties and units in IOC prohibited Drugs (Recommendations 1996/97).
- VII. Properties and units in Inborn Errors of Metabolism (In preparation).
- VIII. Properties and units in Clinical Microbiology (Technical report 1999).
- IX. Properties and units in Trace Elements (Technical report 1997).
- X. Properties and units in General Clinical Chemistry (Technical report 1999).
- XI. Coding systems - Structure and guidelines (Technical report 1997).
- XII. Properties and units in Clinical Pharmacology and Toxicology (Technical report 1999).
- XIII. Properties and units in Reproduction and Fertility (Technical report 1997).
- XIV. Properties and units in Tumor markers
- XVI. Properties and units in Clinical Allergology (Technical report 1999).

ISO – Organización Internacional de Normalización

En la ISO se han formado dos comités técnicos que están directamente vinculados al desarrollo de normas relacionadas con el laboratorio clínico. Por una parte el “ISO/TC 76, *Transfusion, infusion, and injection equipment for medical use*” tiene el objetivo de elaborar normas para contenedores de vidrio y plástico para colección y transfusión de sangre, y para contenedores de especímenes de sangre para hematología y bioquímica. Por otro lado el “ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*” tiene la responsabilidad de la expedición de normas en el campo del laboratorio clínico y los sistemas de diagnóstico *in vitro*, incluyendo la gestión de la calidad, los procedimientos pre- y post-analíticos, el rendimiento analítico, la seguridad en el laboratorio, los sistemas de referencia y la evaluación de la calidad⁸. El comité técnico 212, ha dividido sus responsabilidades en 3 grupos de trabajo (cuadro 6). El primero se encarga de las normas de gestión de la calidad en el laboratorio clínico, el segundo de los sistemas de referencia, y el tercero de los productos de diagnóstico *in vitro*. Las normas que esta desarrollando el ISO/TC 212, modificarán en un futuro muy próximo el escenario de operación de los laboratorios clínicos en todo el mundo.

CUADRO 6

Normas en desarrollo por los 3 grupos de trabajo del ISO/TC 212

Working Group 1, Quality management in the clinical laboratory

ISO/FDIS 15189, Quality management in the medical laboratory

ISO/DIS 15190, Clinical laboratory safety

Working Group 2, Reference systems

ISO/DIS 15193, Contents and description of reference measurement procedures

ISO/DIS 15194, Contents and descriptions of reference materials

ISO/CD 15195, Requirements for laboratories performing reference procedures

Working Group 3, In vitro diagnostic products

ISO/WD 15196, Identification and determination of analytical and clinical performance goals for laboratory methodologies

ISO/CD 15197, Determination of performance criteria for in vitro blood glucose monitoring systems for management of human diabetes mellitus

ISO/WD 15198, Recommendations for validation of user quality control

ISO/NWIP, Specifications and standards for instruments for self testing in monitoring of anticoagulation treatment

Además de aquellas normas que serán asumidas por la industria de diagnóstico, la norma ISO 15189 sobre gestión de la calidad en los laboratorios clínicos, podrá ser utilizada para la certificación del sistema de gestión de la calidad en laboratorios de todo el

mundo. Esta norma además de ser compatible con el espíritu de los sistemas de gestión de la familia de normas ISO 9000, introduce reglas muy claras para las condiciones particulares de los laboratorios clínicos, como es el caso de los sistemas de información, así como los aspectos éticos de su operación. México participa desde enero del 2001, como miembro de número del ISO/TC 212. Se ha formado además, un subcomité de la Comisión Mexicana de Atención a la ISO (CMISO), de la Dirección General de Normas de la Secretaría de Economía, que representa la contraparte nacional del ISO/TC 212. Recientemente este subcomité 47 de la CMISO, ha discutido y votado el contenido del borrador final de la norma ISO 15189, por lo que se espera que se expida como norma internacional a fines del 2001.

CEN – Comité Europeo de Normalización

A partir de la constitución de la Unión Europea (UE), el libre comercio de productos y servicios entre los países miembros ha aumentado la necesidad y la presión de los grupos económicos y sociales por la expedición de normas técnicas que fijen las características y atributos mínimos que dichos bienes deben poseer. Para cumplir tal función, la Comisión Europea de Normalización ha tenido una gran actividad en la última década. Para apoyar esta tarea en el sector metrológico, la UE, opera el Instituto de Mediciones y Materiales de Referencia (IRMM - *Institute of Reference Materials and Measurements*).

Una de las acciones mas trascendentes para la industria del laboratorio clínico, fue la directiva aprobada en octubre de 1998, por el consejo y el parlamento europeo, sobre los “Dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*”. Esta directiva conocida simplemente como la “*IVD European Directive*”, obligará a los productores de estos dispositivos que deseen vender sus productos en la UE, a ajustarse a una serie de requisitos técnicos que garanticen al público usuario, la confiabilidad y la seguridad de los resultados que se obtengan con dichos dispositivos. Esta directiva establece por ejemplo, que los productores deberán especificar el rendimiento analítico que los dispositivos o kits alcancen en términos de sensibilidad analítica y diagnóstica, especificidad analítica y diagnóstica, exactitud, repetibilidad, reproducibilidad, interferencias conocidas y límite de detección. Adicionalmente, la directiva cuyas disposiciones entrarán en vigor a partir del 2003, señala que los productores deberán asegurar la trazabilidad de los valores asignados a calibradores y materiales de control respecto a los métodos y materiales de referencia del mayor nivel metrológico disponibles⁹.

En modo análogo al sistema de trabajo de la ISO, la CEN ha formado diversos comités técnicos encargados de elaborar las normas y lineamientos que rigen las actividades económicas de la UE. Así, el “*CEN-Technical Committee 140, In vitro diagnostic systems*” tiene bajo su responsabilidad las normas europeas relacionadas con el laboratorio clínico¹⁰. Una parte importante de estas normas se desarrolla en el marco del Acuerdo de Viena, que prevé el desarrollo conjunto y el reconocimiento recíproco de normas con la ISO. De esta forma el TC 140 se encuentra trabajando conjuntamente con el ISO/TC 212 en la elaboración de las normas ISO/DIS 17511, “*Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials*” e ISO/DIS 18153, “*Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes*”.

assigned to calibrators and control materials”. Ambas normas son un reflejo de la presión generada por la directiva europea citada.

Las actividades de normalización en la UE, se han visto influenciadas en modo sustancial por el grupo de sociedades nacionales que forman el EC4 (*European Communities Confederation of Clinical Chemistry*). El EC4 ha publicado diversos lineamientos^{11, 12, 13} que constituyen los requisitos esenciales para los sistemas de gestión de la calidad de los laboratorios clínicos europeos. Con base a estos lineamientos, se han diseñado esquemas de acreditación profesional de laboratorios clínicos en países como Holanda, Bélgica e Italia entre otros.

NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards

El NCCLS es una organización estadounidense reconocida globalmente por su actividad en el campo de la normalización del laboratorio clínico¹⁴. Actualmente, la participación voluntaria en el proceso de normalización encabezado por el NCCLS es de carácter multinacional. El NCCLS tiene como finalidad el desarrollo y diseminación de normas, métodos de referencia, lineamientos profesionales y recomendaciones de buenas prácticas, en todas las áreas del laboratorio clínico, emitidas con el principio del consenso voluntario de las partes involucradas. Actualmente el NCCLS ha desarrollado y tiene disponibles para el público, normas, lineamientos y recomendaciones en las áreas de automatización, química clínica, toxicología, evaluación de métodos, buenas prácticas de laboratorio, hematología, inmunología e inmunoensayos, microbiología y recientemente métodos moleculares.

El NCCLS ha formado también el NRSL (National Reference System the Clinical Laboratory). La finalidad del NRSL es la de establecer mediante un proceso de consenso voluntario, los lineamientos que describen los atributos de los métodos definitivos, métodos de referencia y materiales de referencia para diversos componentes. De esta manera actualmente se cuenta con los lineamientos de los sistemas de referencia de 17 de los más comunes componentes medidos en el laboratorio clínico (cuadro 7). El así llamado sistema de referencia incluye tanto el método como el material de referencia, así como el método definitivo cuando se encuentra disponible.

Cuadro 7. Sistemas de referencia disponibles en el NRSL

Código del sistema	Componente
RS1-A	Glucosa
RS2-A	Aspartato aminotransferasa (AST)
RS3-A	Colesterol
RS4-A	Alanina aminotransferasa (ALT)
RS5-A2	Proteínas totales
RS6-A	Bilirrubina
RS7-P	Sodio
RS8-P	Potasio
RS9-P	Calcio
RS10-P	Cloruro
RS11-P	Nitrógeno ureico
RS14-P	Creatina cinasa (CK)
RS16-P	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana
RS17-P	Gamma-glutamilttransferasa

COLABIOCLI - Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica

La COLABIOCLI agrupa a 22 sociedades nacionales del sector en la región latinoamericana. La actividad de la COLABIOCLI con mayor relevancia para la normalización del laboratorio clínico latinoamericano, se dió en el periodo 1991-1995, cuando con el liderazgo de la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, se realizó un Seminario Internacional de Mejoría Continua de la Calidad. De este seminario realizado en 1994 y dirigido por los profesores Rene Dybkaer y Matthew J. MacQueen, se derivó una propuesta normativa para el desarrollo del sistema de mejoría continua de la calidad en los laboratorios clínicos de América Latina. Dicha propuesta se afinó con la participación de colegas de diversos países y adquirió la forma de un libro¹⁵. Este volumen titulado “Mejoría Continua de la Calidad: Guía para los laboratorios clínicos de América Latina” (figura 1), contó con el aval de la Oficina Sanitaria Panamericana y fue distribuido en miles de ejemplares por toda nuestra geografía latinoamericana, donde sirvió como base de un ambicioso programa de seminarios nacionales y regionales de Mejoría Continua de la Calidad, que se desarrollaron en México, Uruguay, Paraguay, Ecuador, Bolivia, Venezuela y Guatemala, durante los años subsecuentes.



Figura 1: Portada del libro “Mejoría Continua de la Calidad: Guía para los laboratorios clínicos de América Latina”. Editores: Castillo de Sánchez, ML, Fonseca Yerena ME. Ed. Panamericana, 1995.

En conclusión la normalización del laboratorio clínico es una tarea impostergable. El escenario internacional que se ha revisado en este artículo, demuestra que hay mucho camino andado. Sin embargo, también queda claro que hace falta conocer y profundizar en la experiencia internacional de normalización, para apropiarnos de lo mas valioso, adecuando las normas y lineamientos ampliamente aceptados a nuestra realidad y a nuestras necesidades. “Los Filtros”

REFERENCIAS

1. Ley Federal sobre Metrología y Normalización. 1992 (última reforma aplicada 19/05/1999)
2. Ver <http://www.who.int/pht/health_lab_technology/index.html>
3. Ver <<http://www.ifcc.org/divisions/SD/default.asp>>
4. Ver <<http://www.ifcc.org/products/Default.htm>>
5. Ver <<http://www.ifcc.org/ria/diccionario.html>>
6. Ver <<http://www.iupac.org/divisions/VII/index.html>>
7. Ver <<http://www.iso.ch>>
8. Ver <<http://www.nccls.org/isotc212.htm>>
9. “Council Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on In Vitro Diagnostic Medical Devices,” *Official Journal of the European Union* L331 (December 12, 1998).
10. Ver <http://www.cenorm.be/standardization/tech_bodies/cen_bp/workpro/tc140.htm>
11. Jansen RTP, Bleton V, Burnett D, Queralto, Huisman W. Quality and accreditation systems in clinical biochemistry in the European Union. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:393-398.
12. Jansen RTP, Bleton V, Burnett D, Huisman W, Queralto JM, Zerah S, Allmann B. European Confederation of Clinical Chemistry: Essential criteria for quality systems of medical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:123-132.
13. Jansen RTP, Bleton V, Burnett D, Huisman W, Queralto JM, Zerah S, Allmann B. European Confederation of Clinical Chemistry: Additional Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 249-252.
14. Ver <<http://www.nccls.org>>
15. Castillo de Sánchez ML, Fonseca Yerena ME, Eds. *Mejoría Continua de la Calidad: Guía para los laboratorios clínicos de América Latina*. Ed. Panamericana, 1995.