



Original

Especificaciones mínimas de consenso de calidad analítica en España. Comparación con valores previos, preceptivos y de variabilidad biológica

Minimum analytical quality consensus specifications in Spain. Comparison with previous, mandatory and biological variability values

Enrique Prada de Medio^{1,2}, Ángel Molina Borrás^{1,3}, José Alcaraz Quiles^{1,3}, Joan Batista Castellví¹, Francisco Ramón Bauzá¹, Ángel Salas García¹ y Jorge Morancho Zaragoza¹

¹Comité de Expertos Interdisciplinar Especificaciones de la Calidad (CEIEC). ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ³Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología. Laboratorio Core. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona

Recibido: 21/11/2020
Aceptado: 07/12/2020

Correspondencia: Enrique Prada de Medio. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. C/ Hermandad Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca
e-mail: eprada@sescam.jccm.es

Palabras clave:

Especificaciones proceso analítico.
Control de calidad. Variabilidad biológica.

RESUMEN

En este trabajo el Comité de Expertos Interdisciplinar de Especificaciones de la Calidad presenta los valores de especificación para 143 magnitudes, lo que sitúa a España como el país con mayor número de mensurandos con valor de especificación. Estos valores se han obtenido a partir de los resultados enviados por los laboratorios que están inscritos en los Programas de Intercomparación de las 4 Sociedades Científicas más representativas del laboratorio clínico.

Además, se realizan diferentes ejercicios comparativos, de los que podemos extraer algunas conclusiones: las especificaciones del periodo 2011-2015 son más estrictas que las obtenidas en el periodo 2007-2010, en relación a la comparación con la especificación más estricta de entre las preceptivas; en un 68 % de los mensurandos, nuestra especificación ha resultado ser similar o más estricta, lo que indica que nuestros valores son similares a los preceptivos en cuanto a dificultad de cumplimiento.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00056

Prada de Medio E, Molina Borrás Á, Alcaraz Quiles J, Batista Castellví J, Bauzá FR, Salas García Á, Morancho Zaragoza J. Especificaciones mínimas de consenso de calidad analítica en España. Comparación con valores previos, preceptivos y de variabilidad biológica. Rev Med Lab 2020;1(3):93-107

Por último, del resultado de la comparación con los datos según variabilidad biológica de la base de datos de la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, encontramos que en un 41 %, nuestra especificación es más estricta que la variabilidad biológica, en un 49 % ocurría el caso contrario y en un 10 % el valor era similar. Esta heterogeneidad observada entre las especificaciones de consenso y las obtenidas por variación biológica va en sintonía con la filosofía de la Conferencia de Milán de 2014 donde entre los tres niveles de cumplimiento de especificaciones de calidad no existe una relación estrictamente jerárquica.

Keywords:

Analytical performance specifications.
Quality control. Biological variation.

ABSTRACT

In this work, the Interdisciplinary Expert Committee on Quality Specifications presents the specification values for 143 magnitudes, which places Spain as the country with the greatest number of measurements with a specification value. These values have been obtained from the results sent by the laboratories that are registered in the Intercomparison Programs of the 4 most representative Scientific Societies of the clinical laboratory.

In addition, different comparative exercises are carried out, from which we can draw some conclusions: The specifications for the period 2011-2015 are stricter than those obtained in the period 2007-2010, in relation to the comparison with the strictest specification among the mandatory ones, in 68 % of the measurands, our specification has turned out to be similar or stricter, which indicates that our values are similar to the mandatory ones in terms of difficulty of compliance. Finally, from the result of the comparison with the data according to biological variability from the database of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, we found that in 41 %, our specification is stricter than the biological variability, in 49 % the opposite was true and in 10 % the value was similar. This heterogeneity observed between the consensus specifications and those obtained by biological variation is in line with the philosophy of the Milan Conference in 2014 where there is no strictly hierarchical relationship between the three levels of compliance with quality specifications.

INTRODUCCIÓN

Entre los años 2006 y 2007, la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML), la Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA), la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), crearon un Comité de Expertos Interdisciplinar de Especificaciones de la Calidad (CEIEC) con el objetivo de establecer unas especificaciones mínimas de consenso (EMC) que basadas en el estado del arte, pudieran servir a los laboratorios clínicos como punto de partida de cumplimiento de sus objetivos de calidad analíticos.

Este recorrido comenzó en el año 2008, con la publicación de valores de especificación para 23 magnitudes biológicas del área de Bioquímica general. Los cálculos se hicieron con los resultados de los Programas de Intercomparación de los años 2005 y 2006 (1).

Posteriormente, en el año 2009, se realizó un trabajo de ampliación de los valores de especificación con 37 nuevas magnitudes de las áreas de Hematología gene-

ral, Fármacos, Hormonas y Marcadores Tumorales con los periodos 2005 y 2006 (2), conformando en total un panel de valores de EMC para 60 magnitudes.

En el año 2011, se realizó una actualización de los valores de especificación de estas 60 magnitudes iniciales con los ciclos 2007-2010 (cada periodo englobaba los resultados mensuales de los programas de intercomparación de las cuatro Sociedades con un total de 48 periodos), con datos de 4.104 laboratorios y una media de valores por magnitud de 34.523. El total de resultados con los que se elaboró esta actualización fue de 2.468.365 resultados (3).

El número de magnitudes con EMC se amplió a 80 en el año 2013, gracias a la incorporación de 20 nuevos mensurandos como la hemoglobina A1c, magnitudes de Bioquímica de orina y otras del área de Hematología (4).

Siendo una de las estrategias más importantes del CEIEC la difusión de la correcta utilización de las EMC, este mismo año 2013, se elaboró un documento donde se desarrollaba la aplicación práctica de las especificaciones mínimas de la calidad en la rutina del laboratorio clínico (5).

En esta publicación figura que, dentro de las características de las EMC, es muy importante constatar que:

- Son especificaciones para el error total.
- Están fundamentadas en el estado del arte.
- No reemplazan las especificaciones de la calidad basadas en situaciones clínicas específicas (nivel 1 de la Conferencia de Consenso de Milán) (6).
- No reemplazan las especificaciones de la calidad basadas en variabilidad biológica (nivel 2 de la Conferencia de Consenso de Milán) (6).
- Son una declaración de mínimos que todo laboratorio debería cumplir.

En este manuscrito se presenta el trabajo, realizado en el año 2017, de revisión y ampliación de nuevas magnitudes de diferentes áreas de conocimiento teniendo en cuenta el periodo 2011-2015, que además quedó refrendado en un documento consenso firmado por los presidentes de las cuatro Sociedades científicas participantes en el CEIEC, disponible en las páginas web de éstas para consulta por parte de socios e interesados (7-10).

Como se verá más adelante, el total de magnitudes con valor de especificación es de 143, siendo nuestro país el que cuenta con un mayor número de magnitudes con valor de especificación si lo comparamos con países con especificaciones preceptivas como Estados Unidos (11), Alemania (12) o Rusia (13).

Los objetivos de este trabajo son:

- Cálculo del valor de EMC para nuevas magnitudes y actualización de las ya existentes.
- Comparación de los valores de EMC del periodo 2011-2015 frente al periodo 2007-2010.
- Comparación de los valores de EMC con el valor más estricto de la especificación preceptiva existente.
- Comparación de los valores de EMC con los valores de especificación según variabilidad biológica (VB) (14).

MATERIAL Y MÉTODOS

Como material para el cálculo de los nuevos valores de EMC, se utilizaron los resultados aportados de cada magnitud por cada laboratorio, en cada Programa de Intercomparación (PI) y en cada uno de los ciclos de esos PI durante el periodo 2011-2015. Los programas de Intercomparación consisten en el envío de soluciones control, que deben ser tratadas como muestras de pacientes, a los laboratorios y cuyos resultados reportados por cada inscrito son comparados con aquellos que utilizan una metodología igual o similar. En ellos participan laboratorios de muy diferente tamaño y de titularidad tanto pública como privada siendo por tanto un fiel reflejo de la situación real del sector de los laboratorios clínicos en España y de sus prestaciones analíticas.

Además, se utilizó el periodo 2007-2010 para comparar los nuevos valores de especificación obtenidos con los del periodo previo.

El método de cálculo de las EMC se basa en los informes de resultados de los PI, en los que se emplea como estadístico fundamental de desviación, el error total de medida en porcentaje (ET) que se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$ET = \frac{100 \times (\text{Resultado laboratorio} - \text{Valor diana})}{\text{Valor diana}}$$

Valor diana: media de los resultados emitidos por los laboratorios usuarios del mismo sistema analítico (grupo homogéneo) o media global si hay pocos participantes de cada grupo (< 10 laboratorios).

El método de cálculo de cada una de las EMC se basa en dos procedimientos que son excluyentes entre sí:

- Procedimiento A: se aplica siempre primero y está basado en el factor resultado.
- Procedimiento B: se aplica cuando la especificación obtenida por el método anterior no se considera adecuada, está basado en la variable laboratorio.

El desarrollo matemático de estos dos procedimientos de cálculo de las EMC ha sido publicado por el CEIEC en varios documentos (1,2).

Es importante considerar que para el cálculo de las EMC del periodo 2011-2015 se han implantado dos pequeñas modificaciones respecto al anterior método de cálculo:

1. Como especificaciones preceptivas antes se utilizaban exclusivamente Rili-BÄK (Alemania) y CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) (Estados Unidos) y en este trabajo se ha utilizado también las especificaciones establecidas en la Federación Rusa.
2. Antes se utilizaba la especificación más laxa (valor más elevado) de las preceptivas y ahora se ha utilizado la media robusta de las preceptivas existentes.

Una vez calculadas las EMC se procedió a realizar una serie de comparaciones, informando por un lado sobre las magnitudes de programas de Bioquímica general suero, orina, hormonas, marcadores tumorales y fármacos, y por otro lado sobre las magnitudes de programas de Hematología:

1. Comparación de los valores de EMC del periodo 2011-2015 frente al periodo 2007-2010.
2. Comparación de los valores de EMC con el valor más estricto (valor más bajo) de la especificación preceptiva existente de CLIA (11), guías Rili-BÄK (12) o Federación Rusa (13).
3. Comparación de los valores de EMC con los valores de especificación deseable según variabilidad biológica de la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) (14).

Es importante constatar que en los ejercicios de comparación se considera:

- Especificación más laxa: la que tiene el valor mayor.
- Especificación más estricta: la que tiene el valor menor.

- Ambas especificaciones tienen un valor similar si la diferencia entre ambas es inferior a una unidad.

RESULTADOS

El objetivo fundamental del artículo es la presentación (Tabla I) de los valores de EMC de 143 magnitudes de diferentes áreas del laboratorio clínico.

A continuación, se muestran los resultados de las comparaciones realizadas divididas en seis apartados o bloques:

1. Comparación de las EMC de los periodos 2011-2015 frente al 2007-2010 en magnitudes de programas de Bioquímica general suero y orina, hormonas, marcadores tumorales, proteínas y fármacos

En la tabla II se puede ver el nuevo valor de las EMC de las 55 magnitudes incluidas en estos programas con valor de especificación previo y su comparativa con el antiguo valor.

De las 55 magnitudes que se incluyen en este bloque el resultado es que:

- 46 magnitudes la EMC del nuevo periodo es más estricta que el periodo anterior.
- 4 magnitudes la EMC del nuevo periodo es menos estricta que el periodo anterior.
- 5 magnitudes la EMC del nuevo periodo es similar a la obtenida en el periodo anterior.

Como se observa en la tabla II, es muy significativo el descenso del valor de la EMC de algunas magnitudes como la α -amilasa que desciende de 35 % que tenía en suero y en orina, al 18 % y al 15 %, respectivamente. Otras magnitudes cuyo valor de EMC ha sufrido una mayor variación a la baja han sido: calcio en orina (-14), proteínas en orina (-13), fosfatasa alcalina (-10) e inmunoglobulina IgM (-10).

2. Comparación de las EMC de los periodos 2011-2015 frente al 2007-2010 en magnitudes de programas de Hematología

En la tabla III se puede ver el nuevo valor de las EMC de las 21 magnitudes de los programas de Hematología que tenían valor de especificación previo y su comparativa con el antiguo valor.

De las 21 magnitudes de Hematología que se incluyen en este bloque, el resultado es:

- 11 magnitudes la EMC del nuevo periodo es *más estricta* que el periodo anterior.
- 2 magnitudes la EMC del nuevo periodo es *menos estricta* que el periodo anterior.
- 8 magnitudes la EMC del nuevo periodo es *similar* a la obtenida en el periodo anterior.

3. Comparación de las nuevas EMC con la más estricta de las preceptivas en magnitudes de programas de Bioquímica suero y orina, hormonas, marcadores tumorales, proteínas y fármacos

Los resultados de la comparación se pueden ver en la tabla IV.

De los 117 mensurandos de Bioquímica con EMC, se ha podido realizar la comparación en 83 de ellas, el resultado de la comparación ha sido que:

- 51 magnitudes la EMC es *más estricta* que la preceptiva más exigente.
- 23 magnitudes la EMC es *menos estricta* que la preceptiva más exigente.
- 9 magnitudes la EMC tiene un *valor similar* que la preceptiva más exigente.

4. Comparación de las nuevas EMC con la más estricta de las preceptivas en magnitudes de programas de Hematología

Los resultados de la comparación se pueden ver en la tabla V.

De los 26 mensurandos del área de Hematología con EMC, se ha podido realizar la comparación solo en 9 de ellas, el resultado de la comparación ha sido que:

- 1 magnitud la EMC es *más estricta* que la preceptiva más exigente.
- 6 magnitudes la EMC es *menos estricta* que la preceptiva más exigente.
- 2 magnitudes la EMC tiene un *valor similar* que la preceptiva más exigente.

5. Comparación de las nuevas EMC con la especificación deseable obtenida de la variación biológica de la base de datos de la EFLM en magnitudes de programas de Bioquímica general suero y orina, hormonas, marcadores tumorales, proteínas y fármacos

Los resultados de la comparación se pueden ver en la tabla VI.

De los 117 mensurandos de Bioquímica con EMC, se ha podido realizar la comparación en 58 de ellas, el resultado de la comparación ha sido que:

- 24 magnitudes la EMC es *más estricta* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).
- 28 magnitudes la EMC es *menos estricta* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).
- 6 magnitudes la EMC tiene un *valor similar* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).

6. Comparación de las nuevas EMC con la especificación (deseable) obtenida de la variación biológica de la base de datos de la EFLM en magnitudes de programas de Hematología

Los resultados de la comparación se pueden ver también en la tabla VI.

De los 26 mensurandos del área de Hematología con EMC, se ha podido realizar la comparación en 14 de ellas, el resultado de la comparación ha sido que:

- 2 magnitudes la EMC es *más estricta* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).
- 9 magnitudes la EMC es *menos estricta* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).
- 3 magnitudes la EMC tiene un *valor similar* que la especificación obtenida según variabilidad biológica (nivel deseable).

Tabla I. Nuevos valores EMC periodo 2011-2015	
Mensurando	EMC (%)
Alanina aminotransferasa (suero, plasma)	17
Albúmina (orina)	38
Albúmina (suero, plasma)	11
α -amilasa (orina)	15
α -amilasa (suero, plasma)	18
Androstendiona (suero, plasma)	31
Antígeno CA 125 (suero, plasma)	11
Antígeno CA 15.3 (suero, plasma)	13
Antígeno CA 19.9 (suero, plasma)	13
Antígeno CA 72.4 (suero, plasma)	11
Antígeno carcinoembrionario (suero, plasma)	15
Antígeno Cyfra 21.1 (suero, plasma)	11
Antígeno específico de la próstata (suero, plasma)	15
Antígeno específico de la próstata libre (suero, plasma)	13
α 1-antitripsina (suero, plasma)	13
Antitrombina (actividad) (plasma)	34
Apolipoproteína A1 (suero, plasma)	12
Apolipoproteína B (suero, plasma)	10
Aspartato aminotransferasa (suero, plasma)	16

Continúa en la columna siguiente

Tabla I. (Cont.). Nuevos valores EMC periodo 2011-2015	
Mensurando	EMC (%)
Basófilos (sangre total)	100
Bilirrubina (suero, plasma)	22
Calcio (suero, plasma)	9,1
Calcio (orina)	16
Calcio, ionizado (sangre total -gasometría-)	5,4
Carbamazepina (suero, plasma)	12
Ceruloplasmina (ferroxidasa) (suero, plasma)	12
CHCM (sangre total)	8,2
Cloruro (sangre total -gasometría-)	1,9
Cloruro (orina)	8,3
Cloruro (suero, plasma)	6
CO ₂ (sangre total -gasometría-)	7,1
Cobalamina (suero, plasma)	14
Colesterol (suero, plasma)	9,1
Colesterol de HDL (suero, plasma)	26
Colesterol de LDL (suero, plasma)	41
Complemento C3 (suero, plasma)	10
Complemento C4 (suero, plasma)	11
Cortisol (suero, plasma)	19
Creatina-cinasa MB, masa (suero, plasma)	15
Creatina-cinasa (suero, plasma)	19
Creatinina (orina)	13
Creatinina (suero, plasma)	22
Digoxina (suero, plasma)	21
Enolasa específica neuronal (suero, plasma)	13
Eosinófilos (sangre total)	29
Eritrocitos (sangre total)	4,1
Estradiol (suero, plasma)	21
Factor VIII coagulación (plasma)	37
Fenitoína (suero, plasma)	13
Fenobarbital (suero, plasma)	14
Ferritina (suero, plasma)	18
α 1-fetoproteína (suero, plasma)	18
Fibrinógeno (plasma)	21

Continúa en la página siguiente

Tabla I. (Cont.). Nuevos valores EMC periodo 2011-2015	
Mensurando	EMC (%)
Folato (suero, plasma)	20
Folitropina (suero, plasma)	15
Fosfatasa alcalina (suero, plasma)	21
Fosfato (suero, plasma)	13
Fosfato (orina)	11
α 1-glicoproteína ácida (suero, plasma)	11
γ -globulinas (suero, plasma)	16
β -globulinas (suero, plasma)	19
α 1-globulinas (suero, plasma)	28
α 2-globulinas (suero, plasma)	16
Glucosa (sangre total -gasometría-)	6,5
Glucosa (suero, plasma)	8,4
Glucosa (orina)	8,4
γ -glutamilttransferasa (suero, plasma)	18
Gonadotropina coriónica (suero, plasma)	14
Haptoglobina (suero, plasma)	11
HCM (sangre total)	4,9
Hematocrito (sangre total)	8,5
Hemoglobina (sangre total)	4,6
Hemoglobina A1c (sangre total)	7,7
Hemoglobina A2 (sangre total)	22
Hemoglobina F (sangre total)	24
Hierro (suero, plasma)	24
Homocisteína (suero, plasma)	17
Hormona adrenocorticotropa (suero, plasma)	51
Inmunoglobulina A (suero, plasma)	15
Inmunoglobulina E (suero, plasma)	13
Inmunoglobulina G (suero, plasma)	12
Inmunoglobulina M (suero, plasma)	18
INR (plasma)	21
Insulina (suero, plasma)	38
Lactato (sangre total -gasometría-)	9,2
Lactato deshidrogenasa (suero, plasma)	21
Leucocitos (sangre total)	10

Continúa en la columna siguiente

Tabla I. (Cont.). Nuevos valores EMC periodo 2011-2015	
Mensurando	EMC (%)
Linfocitos (sangre total)	19
Litio (suero, plasma)	15
Lutropina (suero, plasma)	14
α 2-macroglobulina (suero, plasma)	19
Magnesio (suero, plasma)	9,4
β 2-microglobulina (suero, plasma)	14
Mioglobina (suero, plasma)	11
Monocitos (sangre total)	73
Neutrófilos (sangre total)	8,4
N-terminal - proBNP (suero, plasma)	19
Osmolalidad (orina)	5,2
Osmolalidad (suero, plasma)	5,2
Paratirina (suero, plasma)	23
Péptido C (suero, plasma)	12
pH (sangre total -gasometría-)	0,2
Plaquetas (sangre total)	16
pO ₂ (sangre total -gasometría-)	7,4
Potasio (orina)	8,6
Potasio (sangre total -gasometría-)	3,1
Potasio (suero, plasma)	5,4
Prealbúmina (suero, plasma)	16
Progesterona (suero, plasma)	22
Prolactina (suero, plasma)	20
Proteína (orina)	21
Proteína (suero, plasma)	9
Proteína C reactiva (suero, plasma)	12
Proteína S100 (suero, plasma)	14
Reticulocitos (%) (sangre total)	32
Reticulocitos (x10 ⁹ /L) (sangre total)	33
Sodio (orina)	7,2
Sodio (suero, plasma)	3,2
Somatotropina (suero, plasma)	13
Sulfato de deshidroepiandrosterona (suero, plasma)	19

Continúa en la página siguiente

Tabla I. (Cont.). Nuevos valores EMC periodo 2011-2015	
Mensurando	EMC (%)
Teofilina (suero, plasma)	12
Testosterona (suero, plasma)	22
Tiroglobulina (suero, plasma)	17
Tirotropina (suero, plasma)	16
Tiroxina (suero, plasma)	20
Tiroxina libre (suero, plasma)	16
TP (%) (plasma)	31
TP (ratio) (plasma)	13
Transferrina (suero, plasma)	8,3
Triglicéridos (suero, plasma)	14
Triiodotironina (suero, plasma)	20
Triiodotironina libre (suero, plasma)	12
Troponina I (suero, plasma)	21
Troponina T (suero, plasma)	22
TTPA (ratio) (plasma)	12
TTPA (segundos) (plasma)	24
Urato (suero, plasma)	13
Urato (orina)	11
Urea (suero, plasma)	14
Urea (orina)	13
Valproato (suero, plasma)	11
VCM (sangre total)	7,3
VSG (sangre total)	54

EMC: especificación mínima de consenso.

Tabla II. Comparacion EMC periodos 2011-2015 vs. EMC 2007-2010. Magnitudes programas de Bioquímica			
Mensurando	EMC (2011- 2015)	EMC (2007- 2010)	Diferencia valor absoluto
Alanina aminotransferasa	17	23	-6
Albumina orina	38	38	0
Albumina	11	14	-3
Aspartato aminotransferasa	16	21	-5
Bilirrubina	22	24	-2
Calcio orina	16	30	-14
Calcio	9,1	11	-1,9
Cloruro orina	8,3	11	-2,7
Cloruro	6	9	-3
Colesterol	9,1	11	-1,9
Colesterol de HDL	26	33	-7
Cortisol	19	28	-9
Creatina-cinasa	19	24	-5
Creatinina orina	13	15	-2
Creatinina	22	20	2
Digoxina	21	20	1
Estradiol	21	26	-5
Fenitoína	13	13	0
Fenobarbital	14	15	-1
Folitropina	15	14	1
Fosfatasa alcalina	21	31	-10
Fosfato orina	11	16	-5
Fosfato	13	17	-4
Glucosa orina	8,4	12	-3,6
Glucosa	8,4	11	-2,6
Hemoglobina A1c	7,7	12	-4,3
Hierro	24	24	0
Inmunoglobulina A	15	21	-6
Inmunoglobulina G	12	16	-4
Inmunoglobulina M	18	28	-10
Lactato deshidrogenasa	21	26	-5
Litio	15	18	-3

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.).			
Comparación EMC periodos 2011-2015 vs. EMC 2007-2010. Magnitudes programas de Bioquímica			
Mensurando	EMC (2011-2015)	EMC (2007-2010)	Diferencia valor absoluto
Lutropina	14	17	-3
Potasio orina	8,6	12	-3,4
Potasio	5,4	8	-2,6
Progesterona	22	26	-4
Prolactina	20	22	-2
Proteína orina	21	34	-13
Proteína	9	12	-3
Sodio orina	7,2	10	-2,8
Sodio	3,2	5	-1,8
Teofilina	12	12	0
Testosterona	22	23	-1
Tirotropina	16	15	1
Tiroxina	20	24	-4
Tiroxina libre	16	16	0
Triglicéridos	14	18	-4
Triiodotironina	20	24	-4
Urato orina	11	15	-4
Urato	13	17	-4
Urea orina	13	19	-6
Urea	14	19	-5
α-amilasa orina	15	35	-20
α-amilasa	18	35	-17
γ-glutamilttransferasa	18	22	-4

EMC (2011-2015): especificación mínima consenso periodo 2011-2015; EMC (2007-2010): especificación mínima consenso periodo 2007-2010.

Tabla III.			
Comparación EMC periodos 2011-2015 vs. EMC 2007-2010. Magnitudes programas de Hematología			
Mensurando	EMC (2011-2015)	EMC (2007-2010)	Diferencia valor absoluto
Antitrombina (actividad)	34	43	-9
CHCM	8,2	8	0,2
Eritrocitos	4,1	4	0,1
Factor VIII coagulación	37	49	-12
Fibrinógeno	21	24	-3
HCM	4,9	5	-0,1
Hematocrito	8,5	8	0,5
Hemoglobina	4,6	5	-0,4
Hemoglobina A2	22	37	-15
Hemoglobina F	24	39	-15
INR	21	24	-3
Leucocitos	10	9	1
Plaquetas	16	16	0
Reticulocitos (%)	32	35	-3
Reticulocitos (x10 ⁹ /L)	33	39	-6
TP (%)	31	29	2
TP (ratio)	13	17	-4
TTPA (ratio)	12	15	-3
TTPA (segundos)	24	27	-3
VCM	7,3	7	0,3
VSG	54	54	0

EMC (2011-2015): especificación mínima consenso periodo 2011-2015. EMC (2007-2010): especificación mínima consenso periodo 2007-2010.

Tabla IV.				
Comparación valor EMC magnitudes Bioquímica vs. valor preceptiva más exigente				
Mensurando	EMC	Valor especificación preceptiva más exigente	Especificación preceptiva más estricta	Diferencia valor absoluto
Alanina aminotransferasa	17	15	CLIA	2
Albúmina	11	8	CLIA	3

Continúa en la página siguiente

Tabla IV (Cont.).				
Comparación valor EMC magnitudes Bioquímica vs. valor preceptiva más exigente				
Mensurando	EMC	Valor especificación preceptiva más exigente	Especificación preceptiva más estricta	Diferencia valor absoluto
Albúmina orina	38	26	Rili-BÄK	12
Antígeno CA 125	11	20	CLIA	-9
Antígeno CA 15.3	13	24	Rili-BÄK	-11
Antígeno carcinoembrionario	15	15	CLIA	0
Antígeno específico de la próstata	15	20	CLIA	-5
Aspartato aminotransferasa	16	21	Rili-BÄK	-5
Bilirrubina	22	20	CLIA	2
Calcio orina	16	17	Rili-BÄK	-1
Calcio	9,1	7	Federación Rusa	2,1
Calcio, ionizado	5,4	15	Rili-BÄK	-9,6
Carbamazepina	12	20	Rili-BÄK/CLIA	-8
Cloruro	6	3	Federación rusa	3
CO ₂	7,1	8	CLIA	-0,9
Cobalamina	14	25	CLIA	-11
Colesterol	9,1	7	Federación rusa	2,1
Colesterol de HDL	26	20	CLIA	6
Colesterol de LDL	41	20	CLIA	21
Complemento C3	10	15	CLIA	-5
Complemento C4	11	20	CLIA	-9
Cortisol	19	20	CLIA	-1
Creatina cinasa MB, masa	15	25	CLIA	-10
Creatina-cinasa	19	20	Rili-BÄK/CLIA	-1
Creatinina orina	13	21	Rili-BÄK	-8
Creatinina	22	10	CLIA	12
Digoxina	21	15	CLIA	6
Estradiol	21	30	CLIA	-9
Fenitoína	13	15	CLIA	-2

Continúa en la página siguiente

Tabla IV (Cont.).				
Comparación valor EMC magnitudes Bioquímica vs. valor preceptiva más exigente				
Mensurando	EMC	Valor especificación preceptiva más exigente	Especificación preceptiva más estricta	Diferencia valor absoluto
Fenobarbital	14	15	CLIA	-1
Ferritina	18	20	CLIA	-2
Folato	20	30	CLIA	-10
Folitropina	15	18	CLIA	-3
Fosfatasa alcalina	21	10	Federación rusa	11
Fosfato orina	11	20	Rili-BÄK	-9
Fosfato	13	7	Federación rusa	6
Glucosa orina	8,4	22	Rili-BÄK	-13,6
Glucosa	8,4	8	CLIA	0,4
Gonadotropina coriónica	14	18	CLIA	-4
Hemoglobina A1c	7,7	8	Rili-BÄK	-0,3
Hierro	24	15	CLIA	9
Inmunoglobulina A	15	15	CLIA	0
Inmunoglobulina E	13	20	CLIA	-7
Inmunoglobulina G	12	18	Rili-BÄK	-6
Inmunoglobulina M	18	20	CLIA	-2
Lactato	9,2	18	Rili-BÄK	-8,8
Lactato deshidrogenasa	21	15	CLIA	6
Litio	15	12	Rili-BÄK	3
Lutropina	14	20	CLIA	-6
Magnesio	9,4	13	Federación rusa	-3,6
N-terminal - proBNP	19	30	CLIA	-11
Paratirina	23	30	CLIA	-7
pH	0,2	0,8	Rili-BÄK	-0,6
pO ₂	7,4	12	Rili-BÄK	-4,6
Potasio orina	8,6	15	Rili-BÄK	-6,4
Potasio	5,4	5,1	CLIA	0,3

Continúa en la página siguiente

Tabla IV (Cont.).				
Comparación valor EMC magnitudes Bioquímica vs. valor preceptiva más exigente				
Mensurando	EMC	Valor especificación preceptiva más exigente	Especificación preceptiva más estricta	Diferencia valor absoluto
Progesterona	22	25	CLIA	-3
Prolactina	20	20	CLIA	0
Proteína orina	21	24	Rili-BÄK	-3
Proteína	9	8	CLIA	1
Proteína C reactiva	12	20	Rili-BÄK	-8
Sodio orina	7,2	12	Rili-BÄK	-4,8
Sodio	3,2	2	Federación rusa	1,2
Teofilina	12	20	CLIA	-8
Testosterona	22	30	CLIA	-8
Tirotropina	16	20	CLIA	-4
Tiroxina	20	20	CLIA	0
Tiroxina libre	16	15	CLIA	1
Transferrina	8,3	12	Rili-BÄK	-3,7
Triglicéridos	14	15	CLIA/ Federación rusa	-1
Triiodotironina	20	30	CLIA	-10
Triiodotironina libre	12	18	CLIA	-6
Troponina I	21	30	CLIA	-9
Troponina T	22	30	CLIA	-8
Urato orina	11	23	Rili-BÄK	-12
Urato	13	10	CLIA	3
Urea orina	13	21	Rili-BÄK	-8
Urea	14	9	CLIA	5
Valproato	11	20	CLIA/Rili-BÄK	-9
α -amilasa	18	10	CLIA	8
α 1-antitripsina	13	20	CLIA	-7
α 1-fetoproteína	18	20	CLIA	-2
γ -glutamyltransferasa	18	15	CLIA	3

EMC: especificación mínima consenso.

Tabla V. Comparación valor EMC magnitudes. Hematología vs. valor preceptiva más exigente				
Mensurando	EMC	Valor especificación preceptiva más exigente	Especificación preceptiva más estricta	Diferencia valor absoluto
Eritrocitos	4,1	4	CLIA	0,1
Fibrinógeno	21	20	CLIA	1
Hematocrito	8,5	4	CLIA	4,5
Hemoglobina	4,6	4	CLIA	0,6
Leucocitos	10	5	CLIA	5
Plaquetas	16	13	Rili-BÄK	3
TP (%)	31	15	CLIA	16
TP (ratio)	13	23	Rili-BÄK	-10
TTPA (segundos)	24	15	CLIA	9

EMC: especificación mínima consenso.

Tabla VI. Comparación valor EMC. Magnitudes Bioquímica y Hematología vs. especificación variabilidad Biológica (nivel deseable)			
Mensurando Bioquímica	EMC	VB EFLM	DIF VA EMC vs. EFLM
Alanina aminotransferasa	17	16,3	0,7
Albumina	11	3,6	7,4
α -amilasa	18	13,2	4,8
Antígeno CA 125	11	16,1	-5,1
Antígeno CA 19.9	13	37,9	-24,9
Antígeno CA 72.4	11	70,2	-59,2
Antígeno carcinoembriionario	15	26,9	-11,9
Antígeno específico de la próstata	15	16,2	-1,2
Antígeno específico de la próstata libre	13	17,5	-4,5
α 1-antitripsina	13	6,2	6,8
Apolipoproteína A1	12	7,5	4,5

Continúa en la columna siguiente

Tabla VI (Cont.). Comparación valor EMC. Magnitudes Bioquímica y Hematología vs. especificación variabilidad Biológica (nivel deseable)			
Mensurando Bioquímica	EMC	VB EFLM	DIF VA EMC vs. EFLM
Apolipoproteína B	10	11,5	-1,5
Aspartato aminotransferasa	16	13,5	2,5
Ceruloplasmina (ferroxidasa)	12	8	4
Cloruro	6	1,3	4,7
Colesterol	9,1	8,7	0,4
Colesterol de HDL	26	11,1	14,9
Colesterol de LDL	41	13,7	27,3
Complemento C3	10	7,8	2,2
Complemento C4	11	12,1	-1,1
Cortisol	19	32,5	-13,5
Creatina-cinasa	19	22,1	-3,1
Creatinina	22	7,5	14,5
Enolasa específica neuronal	13	14	-1

Continúa en la página siguiente

Tabla VI (Cont.).

Comparación valor EMC.
Magnitudes Bioquímica y Hematología
vs. especificación variabilidad Biológica
(nivel deseable)

Mensurando Bioquímica	EMC	VB EFLM	DIF VA EMC vs. EFLM
Estradiol	21	17,3	3,7
Ferritina	18	13,8	4,2
α1-fetoproteína	18	34,8	-16,8
Folitropina	15	21,2	-6,2
α1-glicoproteína ácida	11	12,4	-1,4
Glucosa	8,4	6,5	1,9
γ-glutamilttransferasa	18	17,8	0,2
Haptoglobina	11	17,1	-6,1
Inmunoglobulina A	15	9,8	5,2
Inmunoglobulina G	12	7,3	4,7
Inmunoglobulina M	18	17,1	0,9
Insulina	38	35,9	2,1
Lactato deshidrogenasa	21	7,7	13,3
Lutropina	14	28,4	-14,4
β2-microglobulina	14	6,4	7,6
Paratirina	23	28,4	-5,4
Potasio	5,4	4,8	0,6
Prealbúmina	16	14,5	1,5
Prolactina	20	24,8	-4,8
Proteína	9	3,5	5,5
Proteína C reactiva	12	50,7	-38,7
Proteína S100	14	17	-3
Sodio	3,2	0,7	2,5
Sulfato de deshidroepian-drosterona	19	10,4	8,6
Testosterona	22	17	5
Tiroglobulina	17	18,5	-1,5
Tirotropina	16	27,9	-11,9
Tiroxina	20	8,7	11,3
Tiroxina libre	16	9,3	6,7
Transferrina	8,3	6,8	1,5
Triglicéridos	14	26,9	-12,9
Triiodotironina	20	11,4	8,6
Triiodotironina libre	12	11,3	0,7

Continúa en la columna siguiente

Tabla VI (Cont.).

Comparación valor EMC.
Magnitudes Bioquímica y Hematología
vs. especificación variabilidad Biológica
(nivel deseable)

Mensurando Bioquímica	EMC	VB EFLM	DIF VA EMC vs. EFLM
Urea	14	17,6	-3,6
Basófilos	100	17,5	82,5
Mensurando Hematología	EMC	VB EFLM	DIF VA EMC vs. EFLM
CHCM	8,2	1,3	6,9
Eosinófilos	29	29,1	-0,1
Eritrocitos	4,1	3,9	0,2
HCM	4,9	1,8	3,1
Hematocrito	8,5	3,9	4,6
Hemoglobina	4,6	3,8	0,8
Leucocitos	10	13,8	-3,8
Linfocitos	19	15,2	3,8
Monocitos	73	17,4	55,6
Neutrófilos	8,4	18,4	-10
Plaquetas	16	9,7	6,3
Reticulocitos (x10 ⁹ /L)	33	15,2	17,8
VCM	7,3	1,6	5,7

EMC: especificación mínima consenso; VB EFLM: valor especificación deseable base de datos EFLM; DIF VA EMC vs. EFLM: diferencia en valor absoluto (EMC - VB EFLM).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se presentan en este artículo (Tabla I) un total de 143 especificaciones de la calidad analítica; este elevado número de magnitudes con valor de especificación nos convierte en el país del mundo con mayor número de especificaciones publicadas, aunque actualmente no están consideradas como preceptivas ni por la administración estatal ni por ninguna comunidad autónoma. Consideramos que las administraciones sanitarias deberían valorar esta posibilidad para garantizar la calidad del proceso analítico de los laboratorios clínicos.

Los valores de las 143 especificaciones tienen un rango muy amplio, desde un error total admisible de 100 en los basófilos (sangre total) hasta 0,2 en pH (sangre total -gasometría-) lo que simplemente demuestra la heterogeneidad de las diferentes metodologías empleadas para la determinación de las distintas pruebas incluidas en los catálogos de los laboratorios clínicos.

Estos valores también están condicionados por los niveles de los controles que implica que, en algunas magnitudes, pequeños cambios en los resultados enviados por cada laboratorio correspondan con un elevado porcentaje en el valor del error total y por ende de la especificación que se obtiene.

En lo que concierne a los ejercicios de comparación, es importante destacar que, aunque se haya incluido un cambio metodológico en el cálculo de la EMC en este periodo respecto al anterior, y se pudiera pensar que se dificulta el ejercicio de comparación entre ambos, en realidad el cambio no interfiere al no aportar ningún sesgo diferencial, por este motivo, podemos deducir tanto de la tabla II (magnitudes de los programas de Bioquímica) como de la tabla III (magnitudes de los programas de Hematología), y a nivel global, que las especificaciones del periodo 2011-15 son más estrictas que las obtenidas en el periodo 2007-2010, lo que podría significar que, de manera general los laboratorios participantes han mejorado sus prestaciones analíticas porque se ha reducido considerablemente el error total.

Centrándonos en las pruebas del área de Bioquímica, es especialmente significativo el descenso del valor de las EMC de algunos de los mensurandos sobre todo del área de Bioquímica, como por ejemplo α -amilasa orina, α -amilasa suero, calcio orina, proteínas en orina, fosfatasa alcalina e inmunoglobulina M que superan las diez unidades, desde el CEIEC consideramos que este descenso se debe a que la tecnología analítica así como el control de los procesos en la fase analítica ha mejorado en los últimos años.

Además de los indicados anteriormente, otras magnitudes en las que también ha descendido significativamente los valores de la especificación han sido los iones (sodio, potasio, cloro) con un descenso porcentual del 36 % para el sodio y del 33 % tanto para potasio como para el cloro, lo que nos lleva a pensar que las nuevas metodologías de medición de los iones, con nuevos módulos implican una mejora en las prestaciones analíticas.

También conviene destacar el descenso observado en la hemoglobina A1c (HbA1c - glucohemoglobina), 12 % a 7,7 %, lo que supone un descenso porcentual del 36 %, seguramente debido a la cada vez mayor estandarización global de los métodos analíticos de la HbA1c, y a la renovación importante que se ha producido en este tipo de sistemas analíticos con equipos que aportan mayor fiabilidad (15).

En el sentido contrario, hay cuatro magnitudes cuyo valor de EMC resulta ser mayor que el obtenido en el periodo anterior, este incremento es escasamente de una o dos unidades, que se puede explicar por un motivo meramente estadístico sin que el citado incremento se deba a una disminución en la prestación de los laboratorios clínicos a este nivel.

En relación a las magnitudes de Hematología, a diferencia de lo que ocurría con los mensurandos incluidos en los programas de Bioquímica, el porcentaje de mag-

nitudes en las que se observa un descenso del valor de la EMC es inferior; en los programas de Bioquímica este descenso es del 83 % (46 de 55), mientras que en el área de Hematología es de un 52 % (11 de 21); esto puede deberse a que en el área de Hematología el desarrollo tecnológico en los analizadores de hematimetría o de los estudios de coagulación no ha sido tan intenso como en el caso del área de Bioquímica.

Además, solo en dos magnitudes se observa un incremento del valor de especificación, siendo el mismo de 1 y 2 unidades respectivamente, lo que tal y como ocurría con las magnitudes de los programas de Bioquímica, se puede explicar por un motivo exclusivamente estadístico, sin poder llegar a cualquier otra conclusión adicional.

En lo que se refiere a la comparación de los valores de EMC con el valor más exigente de las especificaciones preceptivas (Estados Unidos, Alemania o Rusia) es importante destacar que debido al amplio número de magnitudes con EMC que están fijadas en España solo ha sido posible la comparación en un 64 %, es decir en 92 de las 143.

De estas 92 magnitudes (programas de Bioquímica y Hematología tomados conjuntamente), en 63 (68 %) nuestra EMC ha resultado ser similar o más estricta que la más exigente de las preceptivas.

Algunas de las diferencias más significativas en los programas de Bioquímica, las encontramos en los mensurandos asociados a los controles de orina (glucosa, urato), y en los programas de Hematología, están relacionados con los estudios de coagulación: PT (tiempo de protrombina) y TTPa (tiempo de tromboelastina parcial activado).

En definitiva, podemos concluir que, aunque la metodología de obtención de nuestros valores de especificación es completamente diferente al del resto de países con especificaciones perceptivas; en el caso del CLIA y Alemania no citan el procedimiento de obtención más allá de que son elegidas por un Comité y en el caso de Rusia se fundamentan en la variación biológica. Nuestras EMC son equiparables con las de Estados Unidos, Alemania o Rusia y por tanto podrían cumplir con uno de sus fines que es que fueran preceptivas para España.

Asimismo, las entidades certificadoras y acreditadoras de Modelos de Gestión de la Calidad (ISO 9001 y ISO 15189, respectivamente), en sus auditorías podrían utilizar estas EMC como un requisito mínimo que debe cumplir cualquier laboratorio clínico que tenga implantado un Sistema de Gestión de la Calidad para comprobar que el proceso analítico cumple mínimamente con lo establecido.

Del ejercicio de comparación de las EMC con los valores obtenidos de la variabilidad biológica, podemos observar que el número de magnitudes en el área de Bioquímica en las que se obtiene un mayor nivel de exigencia es muy similar en ambas fuentes de obtención del valor de la especificación, 24 magnitudes más estricta la EMC y 28 más estricta según VB.

Las diferencias más significativas las encontramos en los mensurandos asociados a marcadores tumorales (CA 19.9, CA 72.4), colesterol LDL y proteína C reactiva, esto se debe a que las EMC están basadas en el estado del arte y las especificaciones según variabilidad biológica en el equilibrio homeostático del organismo, en algunos mensurandos (CA 19.9, CA 72.4 o PCR) la tecnología analítica disponible permite fijar unas especificaciones más estrictas que la variabilidad biológica y en cambio en otras como el colesterol de LDL es al revés.

En las magnitudes de Hematología, por el contrario, este comportamiento no es tan similar; de las 14 magnitudes que se ha podido realizar la comparativa, en 9 (65 %) la especificación obtenida según variación biológica es más estricta que la EMC, las diferencias más significativas las encontramos en los basófilos y monocitos, en estas magnitudes los valores absolutos son bajos lo que implica que el error total en porcentaje de los diferentes laboratorios es elevado, lo que lleva a la obtención de una EMC con un valor bastante alto.

Esta similitud en términos globales, en lo referente a la dificultad de cumplimiento, entre las EMC y los valores obtenidos según variabilidad biológica, que se observa fundamentalmente en las magnitudes de Bioquímica va en sintonía con los artículos publicados por Sandberg y cols. (6) o por Ceriotti y cols. (16) donde se afirma que entre los diferentes modelos de establecimiento de especificaciones de calidad en la Conferencia Consenso de Milán de 2014, no está establecida una filosofía jerárquica estricta, algunos modelos pueden ser más adecuados que otros según la magnitud y el fin previsto para la misma (diagnóstico, seguimiento, investigación etc.).

En este tipo de parámetros la tecnología disponible actualmente no es capaz de lograr obtener un rendimiento analítico que pueda asegurar el cumplimiento de los objetivos según el nivel II de la Conferencia Consenso de Milán y por ello el laboratorio puede utilizar las EMC como objetivo de calidad analítico.

Por el contrario, en aquellas magnitudes con EMC más estricta que la variabilidad biológica consideramos que los laboratorios clínicos deberían utilizar las EMC como especificación a alcanzar.

Como conclusión final del trabajo podemos decir que se presentan valores de especificación de calidad obtenidas para 143 magnitudes del laboratorio clínico que deben ser consideradas por éstos para establecer un objetivo mínimo de calidad asistencial del proceso analítico y que en los distintos ejercicios de comparación realizados, estos valores obtenidos son perfectamente equiparables en cuanto a su dificultad de cumplimiento con las preceptivas de otros países y con las obtenidas según variabilidad biológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buño A, Calafell R, Moranco J, Ramón F, Ricós C, Salas A. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. *Lab Clin* 2008;1:35-9. DOI: 10.1016/S1888-4008(08)74953-5
2. Calafell R, Gutiérrez G, Jou JM, Moranco J, Ramón F, Ricós C, et al. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para magnitudes hematológicas y de Bioquímica especial. *Rev Lab Clin* 2010;3:87-93. DOI: 10.1016/j.labcli.2010.02.002
3. Ricós C, Ramón F, Salas A, Buño A, Calafell R, Moranco J, et al. Minimum analytical quality specifications of interlaboratory comparisons: Agreement among Spanish EQA organizers. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:455-61. DOI: 10.1515/CCLM.2011.787
4. Moranco J, Prada P, Gutiérrez-Bassini G, Salas A, Blázquez R, Jou JM, et al. Actualización de las especificaciones de la calidad analítica 2014. Consenso de las Sociedades Científicas nacionales. *Rev Lab Clin*. 2014;7(1):3-8 DOI: 10.1016/j.labcli.2014.01.002
5. Gutiérrez G, Jou J, Barceló B, Blázquez R, Moranco J, Ramón F, et al. Aplicación práctica de las especificaciones mínimas de la calidad analítica obtenidas por consenso. *Rev Lab Clin* 2013;6:68-74. DOI: 10.1016/j.labcli.2013.01.005
6. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine *Clin Chem Lab Med* 2015;53(6):833-5. DOI: 10.1515/cclm-2015-0067
7. Web de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio. Disponible en: <https://www.aebm.org/comites-main/comite-de-calidad-gestion-seguridad-y-evidencia/617-documento-con-las-especificaciones-de-calidad-minimas-en-el-laboratorio-clinico-actualizado-a-17-de-noviembre-de-2017.html> (consultado 02/11/2020).
8. Web de la Asociación Española del Laboratorio Clínico. Disponible en <http://www.aefa.es/especificaciones-minimas-consenso/> (consultado 02/11/2020).
9. Web de la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio. Disponible en <https://www.seqc.es/download/comite/7/4384/1727928566/653219/cms/especificaciones-minimas-de-consenso-2017.pdf/> (consultado 02/11/2020).
10. Web de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Disponible en [https://www.sehh.es/calidad/programa-de-garantia-externa-calidad?highlight=WyJlc3BIY2lmaWNhY2lvbmVzIl0=\(consultado 02/11/2020\)](https://www.sehh.es/calidad/programa-de-garantia-externa-calidad?highlight=WyJlc3BIY2lmaWNhY2lvbmVzIl0=(consultado 02/11/2020)).
11. CMS, CDC, HSS. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. *Fed Reg* 2019;84:1536-67.
12. Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. Available from: www.bundesaerztekammer.de/rilibaek2019
13. Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests. Part 1. Limits of allowable errors of the results of the analyte measurements in clinical-diagnostics laboratories. Federal Agency on Technical Regulation and Metrology: Moscow 2008:1-27 (in Russian). National Standard of Russian Federation 53133.1-2008 (GOST 53133.1-2008)
14. Web de la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Biological Variation Database. Available from: <https://biologicalvariation.eu> (consultado 02/11/2020).
15. Goberna R, Aguilar-Diosdado M, Santos-Reya K, Mateo J. Armonización de resultados de HbA1c en España. *Rev Lab Clin* 2009;2(1):56-8. DOI: 10.1016/j.labcli.2008.11.002
16. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(2):189-94. DOI: 10.1515/cclm-2016-0091