

Planeación de un sistema de control de calidad para un método de determinación de glucosa

Eduardo Brambila,* Bertha Alicia León-Chávez,*
Patricia Lozano-Zarain*

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue planear un sistema de control de calidad para reactivos preparados en nuestro laboratorio para la determinación de glucosa. El procedimiento se inició definiendo los requerimientos de calidad para el método, la evaluación del desempeño analítico, la selección del procedimiento de control de calidad y la adopción de una estrategia de control de calidad. De acuerdo a CLIA'88, el error total permitido para determinaciones de glucosa utilizado fue del 10%. La inexactitud e imprecisión del método fue de 3.9 y 1.13% respectivamente, teniendo un desempeño analítico de 5.4 sigma. El desempeño de diferentes sistemas de control fue evaluado mediante gráficas de función de poder, errores analíticos críticos y cartas OPSpecs. La regla de control $1_{3\sigma}$, con una probabilidad de detección de error del 90% y prácticamente 0% de falsos rechazos, fue la más adecuada para monitorear la calidad del método de glucosa, utilizando sólo 2 materiales de control por corrida. En condiciones de rutina, el método mostró el mismo desempeño analítico durante los 2 meses en que fue evaluado. En conclusión, desarrollamos una estrategia de control de calidad específica para nuestro método, satisfaciendo los requerimientos necesarios para cumplir con estándares internacionales de calidad, pero más importantemente, asegurando que los resultados obtenidos con este método pudieran ser empleados como auxiliares diagnósticos confiables en el resultado emitido a los pacientes.

Palabras clave: Planeación de la calidad, gráficos de función de poder, cartas OPSpecs, control de calidad interno.

ABSTRACT

The main objective of this work was to plan a quality control system for a glucose kit previously produced in our laboratory. Protocol started defining the quality requirements of the method, assessing the analytical performance, selecting the quality control parameters, and adopting a quality control strategy. According to CLIA'88 total error allowed to glucose assays was 10%. Glucose method bias and imprecision was 3.9% and 1.13% respectively, achieving an excellent analytical performance of 5.4 sigma. The performance of quality control procedures was assessed by power function graphs, critical-size analytical errors and OPSpec charts. The $1_{3\sigma}$ rule with probability for error detection of 90% and probability for false rejections of almost 0% was the most accurate to evaluate the glucose method quality, requiring only 2 control materials. Under 2 months routine conditions, glucose assays showed a stable performance. In conclusion, we developed a specific system of quality control for a glucose method, achieving international quality requirements, but most important, assuring that method results can be used as trustily auxiliary diagnostic tool.

Key words: Quality control planning, power function graphs, OPSpecs charts, internal quality control.

* Laboratorio de Investigaciones Químico Clínicas, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue.

Correspondencia:

D.C. Eduardo Brambila

Laboratorio de Investigaciones Químico Clínicas, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Gral. Pedro Hinojosa Núm. 17. Lomas de Loreto. 72260. Puebla, Pue. México. E-mail: ebrambil@siu.buap.mx

Recibido: 17-07-2008

Aceptado: 09-12-2008

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, las características analíticas de los métodos han mejorado, la diversidad de pruebas de laboratorio ha ido en aumento y el desarrollo tecnológico, así como la informática, han contribuido al desarrollo de los laboratorios clínicos. Aunado a lo anterior, la disponibilidad de herramientas que permiten planear y controlar la calidad de las determinaciones analíticas asegura el reporte de resultados confiables para el diagnóstico clínico de los pacientes. El control de calidad (CC) ha sido consecuencia de un largo camino que inicia en los años 40, época en que se cuestionaba la veracidad de los resultados emitidos por los laboratorios, y que fue corroborado con diferentes estudios de evaluación del desempeño entre laboratorios.^{1,2} A raíz de la información obtenida en los primeros ensayos de evaluación de la calidad y con la finalidad de diseñar estrategias encaminadas a mejorar su diario desempeño, Levey y Jennings (1950) propusieron la adaptación de los procedimientos de control de calidad industrial empleados por Shewhart a los laboratorios clínicos, lo que constituyó la primera evidencia de la aplicación de cartas de control en el área del laboratorio clínico.³ En 1952, Henry y Segalove⁴ introdujeron calibradores y muestras de pacientes por duplicado para la elaboración de cartas de control tipo Levey y Jennings. En un principio, los criterios de evaluación para juzgar el desempeño de los métodos incluyeron las reglas de control $2s$ y $\pm 3s$, sin embargo, con el desarrollo y uso más frecuente de multianalizadores, pronto se evidenció que la regla de control $\pm 2s$ producía una gran cantidad de eventos falsamente positivos, por lo que empezó a considerarse como una regla indicativa de situaciones de "alarma" más que una regla de "control". A finales de 1974, Haven⁵ propuso adicionar la regla $\pm 2_{2s}$, estas reglas de control y otras más fueron demostradas por Westgard,⁶ quien además inició estudios estadísticos para el cálculo de dos características que determinan el desempeño de sistemas de CC y que corresponden a la probabilidad de detección de falsos rechazos (P_{fr}) y a la probabilidad de detección de error (P_{ed}). Los gráficos de estas probabilidades y el tamaño del error analítico se conocen como gráficos de función de poder, y son empleados para comparar la capacidad de detección de error entre varias reglas de control.⁷ En este trabajo, Westgard y Groth también proponen que los procedimientos de CC deben incluir dos tipos de reglas de control, aquellas sensibles a la detección del error sistemático (saltos y tendencias) y otras sensibles a la detección de

errores al azar (imprecisión incrementada). En un artículo posterior, Westgard y col. en 1981 describieron un procedimiento de CC que incluyó la aplicación de una serie de reglas adicionales; dos reglas para detección de errores al azar (reglas de control 1_{3s} y R_{4s}) y tres reglas para la detección de errores sistemáticos (2_{2s} , 4_{1s} y 10_x). Hoy en día, el uso de esta combinación de reglas es conocida como el procedimiento de multirreglas de Westgard.⁸

Con la finalidad de establecer objetivos de calidad y cumplir con las regulaciones gubernamentales de calidad para cada prueba realizada en los laboratorios clínicos de los Estados Unidos, Westgard y otros autores pronto se dieron cuenta que el control de calidad debería ser específico para el instrumento de medición, o aún más, para el analito a determinar. De acuerdo a los requerimientos de calidad analítica, definidos como error total permitido (TE_a) para cada determinación inicialmente propuestos por la agencia gubernamental de los Estados Unidos conocida como *Clinical Laboratory Improvement Amendments* en 1988 (CLIA '88), y los gráficos de función de poder, Westgard desarrolló una serie de gráficos de "especificaciones operacionales del proceso" conocidos como gráficos OPSpecs.⁹ Tomando como base los requerimientos de calidad analítica para los métodos, estos gráficos permiten seleccionar las reglas de control y el número de materiales de control necesarios en la planeación de un sistema de control de calidad interno.¹⁰ Además del TE_a como especificación de calidad analítica para cada prueba realizada en los laboratorios, hoy en día se empiezan a emplear otros estándares de calidad que se basan en la variabilidad biológica y en los requerimientos médicos o clínicamente importantes (denominado intervalos de decisión clínica (D_{int}) para cada metabolito en estudio.¹¹

La experiencia obtenida en la aplicación de sistemas de CC en los laboratorios clínicos ha permitido formular procesos de planeación y diseñar sistemas de control de calidad interno (CCI) específicos para cada metabolito determinado en los laboratorios, y aún más, implementar estrategias prácticas para una mejora continua de la calidad de las determinaciones analíticas.¹¹

Recientemente publicamos la preparación y validación de un equipo de reactivos para la determinación de glucosa basado en el método de la glucosa oxidasa/peroxidasa, el error total del método mostró una calidad aceptable de acuerdo a estándares de calidad internacionales,¹² sin embargo, antes de introducir este método como un auxiliar diagnóstico, fue necesario diseñar un proceso de CC que satisficiera los requeri-

mientos de calidad en condiciones de rutina. En este artículo se describe paso a paso la planeación y el diseño de un CC para el método de glucosa, tomando como base los requerimientos de calidad analítica definidos por CLIA '88.

MATERIAL Y MÉTODOS

Método de glucosa

Las determinaciones de glucosa se realizaron con un equipo de reactivos, preparado y validado previamente en nuestro laboratorio.¹² El método emplea el sistema enzimático de la glucosaoxidasa/peroxidasa y como cromógeno a la 4 aminofenazona/fenol. El producto final de la reacción, una quinona, se mide espectrofotométricamente a 510 nm. Las determinaciones se realizaron empleando el siguiente procedimiento: a 1.0 mL de reactivo de color se adicionaron 10 µL de suero, estándar trazable de 100 mg/dL (Sigma-Aldrich Química, Toluca, México) o agua para preparar los problemas, estándares o blanco de reactivos respectivamente. Las mezclas de reacción se incubaron durante 10 min a 37 °C y se realizaron las lecturas espectrofotométricas de los problemas y estándares, calibrando el espectrofotómetro contra el blanco de reactivos. Para este estudio se empleó un espectrofotómetro UV/VIS Lambda EZ 150 (Perkin Elmer, México). El cálculo de la concentración de los problemas se determinó dividiendo el valor de la absorción del problema entre el estándar y el resultado se multiplicó por la concentración del estándar.

Planeación y diseño del control de calidad interno para la determinación de glucosa en suero

El procedimiento que se siguió para la planeación y diseño del CC para el método de glucosa constó de las siguientes etapas:

1. *Definición de los requerimientos de calidad para la prueba.* De acuerdo a los requerimientos de CLIA '88, los métodos empleados en los laboratorios de diagnóstico deben satisfacer una calidad analítica, la cual es definida como "error total" máximo permitido (TE_a) para cada método. Para las determinaciones de glucosa, y para este estudio, el TE_a empleado fue de 10% ó 6 mg/dL, a un nivel de decisión médica de 120 mg/dL de glucosa.
2. *Caracterización del desempeño del método en estudio.* Las características analíticas del método se

obtuvieron a partir de estudios preliminares de validación de métodos, como ha sido publicado previamente.¹² Además de la estimación de la imprecisión y de la inexactitud del método, y con la finalidad de establecer sus características analíticas, se calculó el parámetro seis sigma mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Sigma} = \frac{(TE_a - \text{inexactitud})}{\text{Desviación estándar}}$$

3. *Estudio del desempeño de los sistemas de control de calidad.* La evaluación del desempeño de diferentes sistemas de CC se realizó mediante el uso de gráficos de función de poder. Los gráficos de función de poder son empleados para determinar la probabilidad de detección de error (P_{ed}), así como la probabilidad de falsos rechazos (P_{fr}) en un sistema de CC.¹
4. *Cálculo del tamaño de los errores analíticos críticos del método.* La magnitud del error sistemático crítico y el error al azar crítico se determinaron mediante las siguientes fórmulas:

$$\Delta SE_{crit} = \left(\frac{TE_a - \text{inexactitud}_{med}}{s_{med}} \right) - 1.65$$

$$\Delta RE_{crit} = \left(\frac{TE_a - \text{inexactitud}_{med}}{1.65 s_{med}} \right)$$

En estas fórmulas, TE_a representa el requerimiento de calidad analítica expresado como error total, la inexactitud_{med} equivale al error sistemático del procedimiento de medida y s_{med} a la imprecisión del procedimiento de medida. El valor 1.65 describe la porción de la distribución de valores que puede exceder el requerimiento de calidad antes de que el proceso sea rechazado.¹³

5. *Cartas de especificaciones de operación del proceso (cartas OPSpecs) para la selección de procedimientos de Control de Calidad.* Las cartas OPSpecs constituyen una herramienta gráfica que permite relacionar la imprecisión y la inexactitud de los métodos con el control de calidad necesario para obtener los requerimientos de calidad definidos para el método.¹⁴ En este trabajo se emplearon las cartas OPSpecs para seleccionar las reglas de control y el número de materiales de control necesarios para obtener la máxima detección del error

con el menor número de falsos rechazos para el sistema de CC.

6. *Adopción de una estrategia de Control de Calidad Interno.* Con base en la información obtenida, se adoptó una estrategia de CC para el método de la glucosa en estudio.
7. *Seguimiento del método mediante gráficos de Levey y Jennings.* El desempeño del método bajo condiciones de rutina se monitoreó empleando los gráficos de control de Levey y Jennings.⁸ A partir de dos materiales de control de "tercera opinión" no valorados y con concentraciones de glucosa a diferentes niveles de concentración se determinó el valor medio ($\bar{X}$), la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (CV) de 30 determinaciones de glucosa obtenidas en días consecutivos utilizando el método en estudio. Con estos datos se calcularon los límites de control y se elaboró la carta control correspondiente, graficando en las ordenadas las desviaciones estándar y en las abscisas el número de corrida o días de evaluación. Una vez elaborada la carta de control, los resultados de las corridas analíticas de dos meses se graficaron mediante puntos en la gráfica de control. El criterio de evaluación empleado (reglas de control específicas del método) para diferenciar entre una corrida analítica "bajo control" de una "fuera de control" se obtuvo a partir de los estudios de planeación de la calidad analítica realizados en este trabajo.

Análisis estadístico de los resultados

El análisis estadístico y los gráficos realizados en este trabajo se obtuvieron con el apoyo de los programas de cómputo QC Validator versión 2.0 desarrollado por Westgard y Microsoft Excel 2003.

RESULTADOS

Los requerimientos de calidad analítica que se utilizaron y que fueron definidos como TE_a , se obtuvieron de las recomendaciones de calidad definidas en CLIA'88. El TE_a para las determinaciones de glucosa fue del 10% ó 6 mg/dL a un nivel de decisión médica de 120 mg/dL de glucosa.

Las características analíticas del método se obtuvieron de un estudio previo de validación del método. La imprecisión total del método fue de 1.13% y la inexactitud del 3.9% con un error total de 5%. La inexactitud del método se obtuvo a partir de estudios de comparación con el método de referencia de la hexocinasa;¹⁵ sin embargo, la comparación con un método de igual fundamento mostró una inexactitud de 0.15% que combinada con la imprecisión mostró tener un error total de 1.3%.¹² Para la planeación y diseño del CC, en este trabajo empleamos los valores de 1.13% y 3.9% para la imprecisión y la inexactitud respectivamente.

La evaluación del desempeño del método mediante la aplicación del parámetro seis sigma mostró un valor de 5.4 (*Figura 1*). Como puede observarse, el va-

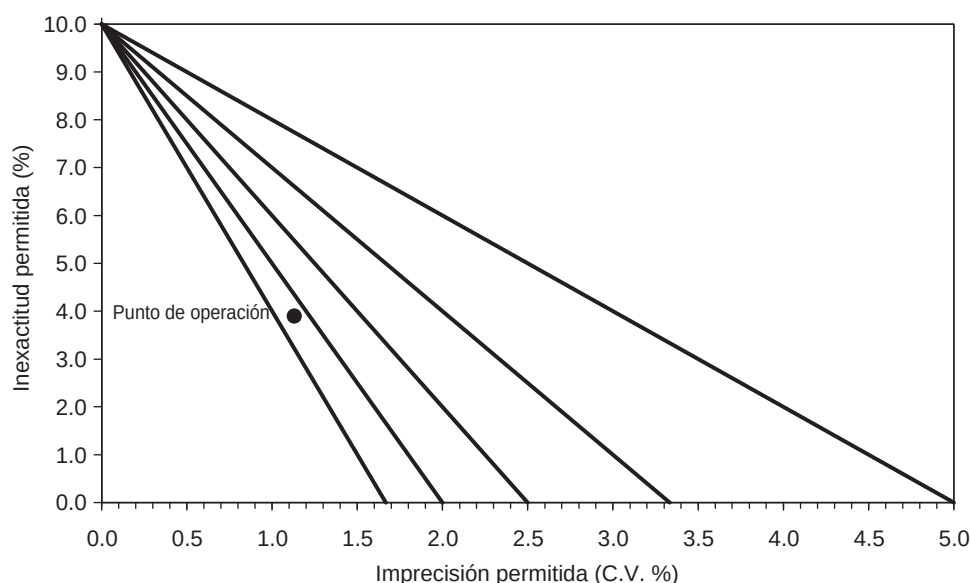


Figura 1. Carta de decisión del método. En el eje de las abscisas se muestra la inexactitud permitida y en las ordenadas la imprecisión permitida. Las líneas corresponden a los diferentes criterios de decisión expresados como sigma. Haciendo la gráfica como punto de operación, se muestra el valor sigma del método que corresponde a 5.4.

lor sigma ubica al método dentro de los métodos con desempeño excelente.

Como primera parte de la planeación de la calidad evaluamos el desempeño de diferentes sistemas de CC candidatos mediante el uso de gráficas de función de poder. Las gráficas de función de poder son construidas con las probabilidades de rechazo para corridas analíticas con diferentes magnitudes de error, estas probabilidades son calculadas teóricamente mediante estudios de simulación computacional. Para este trabajo, las gráficas de función de poder fueron obtenidas con el programa Validator 2.0 que facilita sus-

tancialmente su determinación. En las *figuras 2a y 2b* se muestran los gráficos de función de poder obtenidos, los que permiten evaluar el desempeño de diversos procedimientos de CC candidatos. Para comparar la detección de error en estos sistemas, se calculó el tamaño de los errores críticos mediante las fórmulas descritas en la sección de material y métodos, y se interpolaron en los gráficos de función de poder, de esta manera fue factible determinar las probabilidades de detección de los errores analíticos. El error sistemático y el error al azar críticos calculados fueron de 3.75 y 3.28, respectivamente. Esto sig-

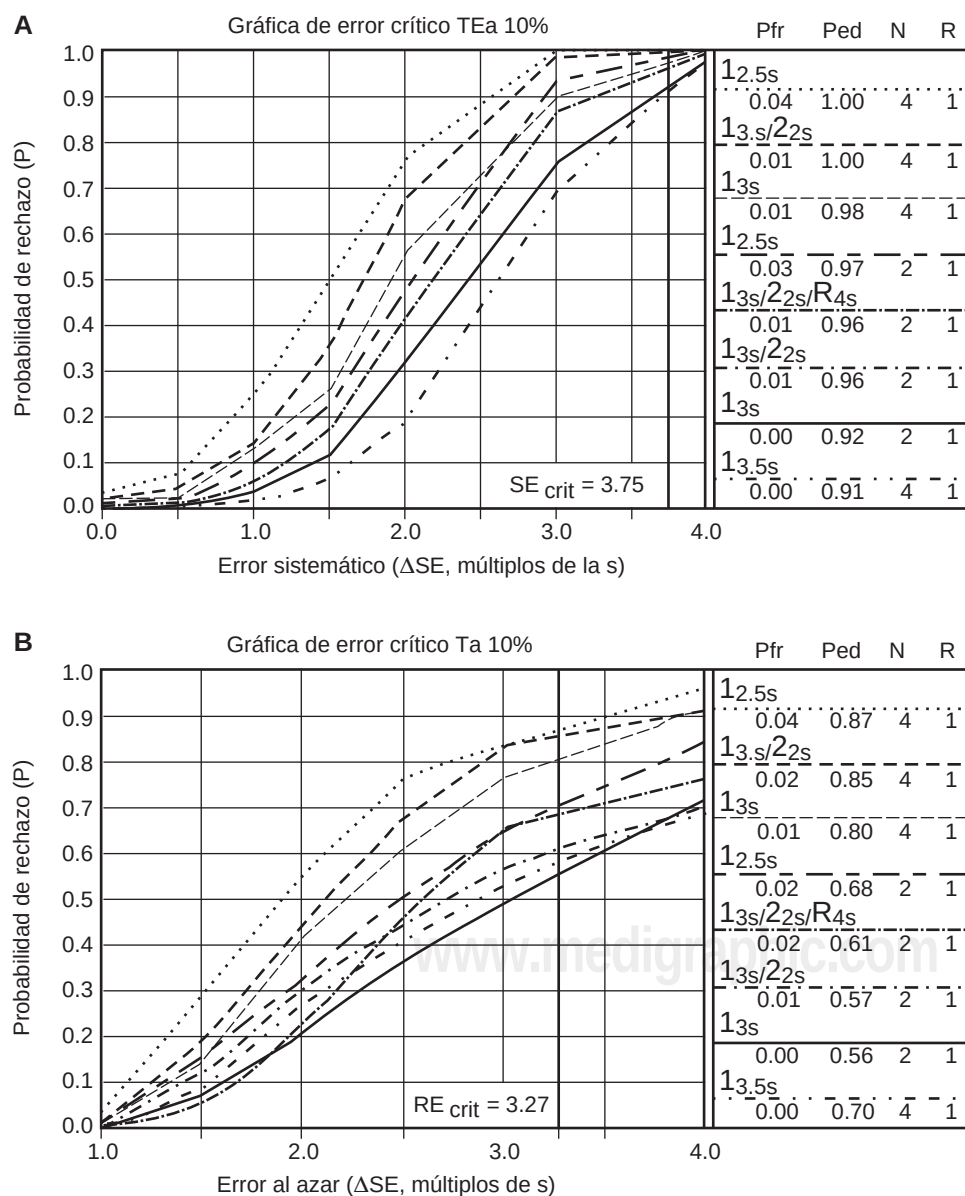


Figura 2. Gráficos de poder. En las abscisas se muestra la probabilidad de rechazar una corrida analítica contra el tamaño del error sistemático (A) o el error al azar (B) en las ordenadas. Las curvas corresponden a las reglas de control, P_{ed} , P_{fr} y número de materiales control por corrida descritas en el cuadro adyacente. La P_{fr} (0%) fue determinada en la parte inferior de las curvas y P_{ed} (92%) estimada en la parte superior de las curvas, esta probabilidad del error crítico del método, como se ilustra con la línea vertical. La regla de control 1_{3s} presentó las mejores características de detección de error y menores falsos rechazos con dos materiales de control.

nifica que el sistema de CC debe ser capaz de detectar un error sistemático de 3.75 veces la desviación estándar, o un error al azar que produzca un incremento de 3.28 veces la desviación estándar del método analítico. Conociendo los errores críticos y con ayuda de las gráficas de función de poder, buscamos las reglas de control con una alta probabilidad de detección de error y una baja probabilidad de falsos rechazos. Para nuestro estudio la regla de control 1_{3s} mostró una P_{ed} del 90% y una P_{fr} prácticamente de cero, lo que permitió tener un CC de fácil aplicación. Estos resultados pueden verse gráficamente en las figuras 2a y 2b.

Aunado al procedimiento anterior, la planeación de la calidad para el método de determinación de glucosa también se realizó empleando las cartas OPSpecs. En la figura 3 se muestra que en la carta OPSpecs el punto de la intersección de la imprecisión (1.13%) e inexactitud (3.9%) del método se encuentra por debajo del límite de operación de la regla de control 1_{3s} , requiriendo sólo 2 materiales de control por corrida a un nivel de detección de error del 90% y 0% de falsos rechazos.

Con esta detección de error, la estrategia de CC para este método debe estar basada principalmente en el CC estadístico, manteniendo los procedimientos de control de calidad no estadísticos de acuerdo a los requerimientos de buenas prácticas de laboratorio.

El seguimiento de la calidad analítica del método bajo condiciones de rutina se monitoreó empleando las cartas de control de Levey y Jennings. En las fi-

guras 4a y 4b se muestran las cartas de control con límites de control a 1_{3s} , de acuerdo a los resultados obtenidos en la planeación de la calidad, y los resultados de los controles durante un período de dos meses de evaluación. Como puede observarse, el método mantuvo una inexactitud relativa y una imprecisión estable, sin errores analíticos significativos que pudieran ser detectados por el sistema de CC.

DISCUSIÓN

La validación de las características analíticas de los métodos permite conocer su error total, sin embargo, la aceptación o rechazo de un método analítico para ser empleado como herramienta diagnóstica depende de que éste cumpla con estándares de calidad que tomen en cuenta las necesidades médicas.¹⁴ En este trabajo describimos paso a paso el procedimiento de planeación de la calidad para un método de determinación de glucosa elaborado previamente en nuestro laboratorio. La aceptación o rechazo del método con fines diagnósticos se determinó con el parámetro seis sigma, que permite comparar las características analíticas de un método candidato con el error permitido de acuerdo a estándares de calidad definidos por CLIA'88. A mayor valor sigma, el desempeño del método es mejor; un valor sigma de 6 es característico de los métodos con una calidad de clase mundial, mientras que un valor sigma de 3 es el valor mínimo aceptable para los métodos empleados en rutina por los labo-

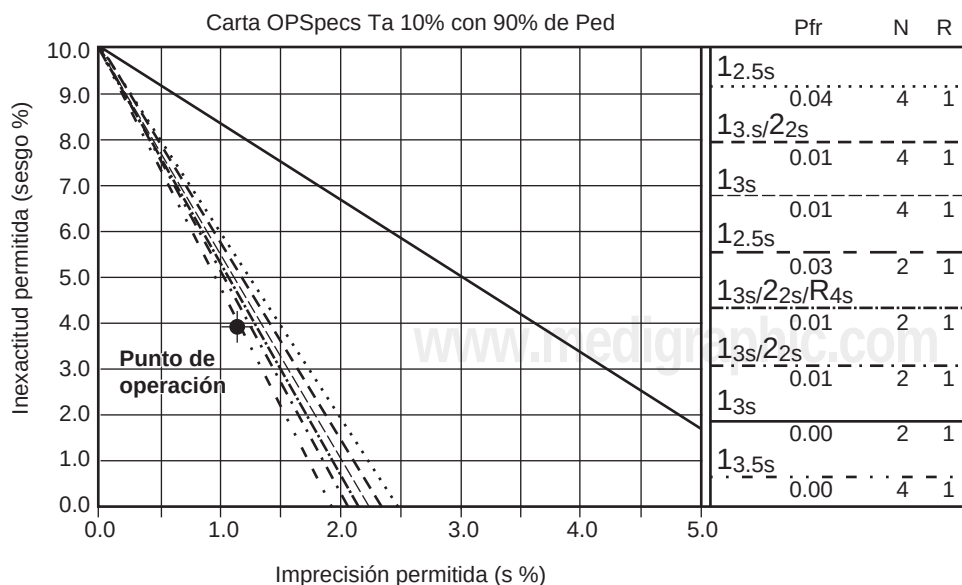


Figura 3. Carta OPSpecs. Se muestra el punto de operación para la inexactitud (abscisa) e imprecisión (ordenada) del método cuando se emplean diferentes procedimientos de control de calidad (identificados en el cuadro) para obtener un 90% de aseguramiento de la calidad y un requerimiento de calidad del 10%. Se seleccionó la regla de control 1_{3s} con las mejores características de detección de error y menores falsos rechazos con dos materiales de control.

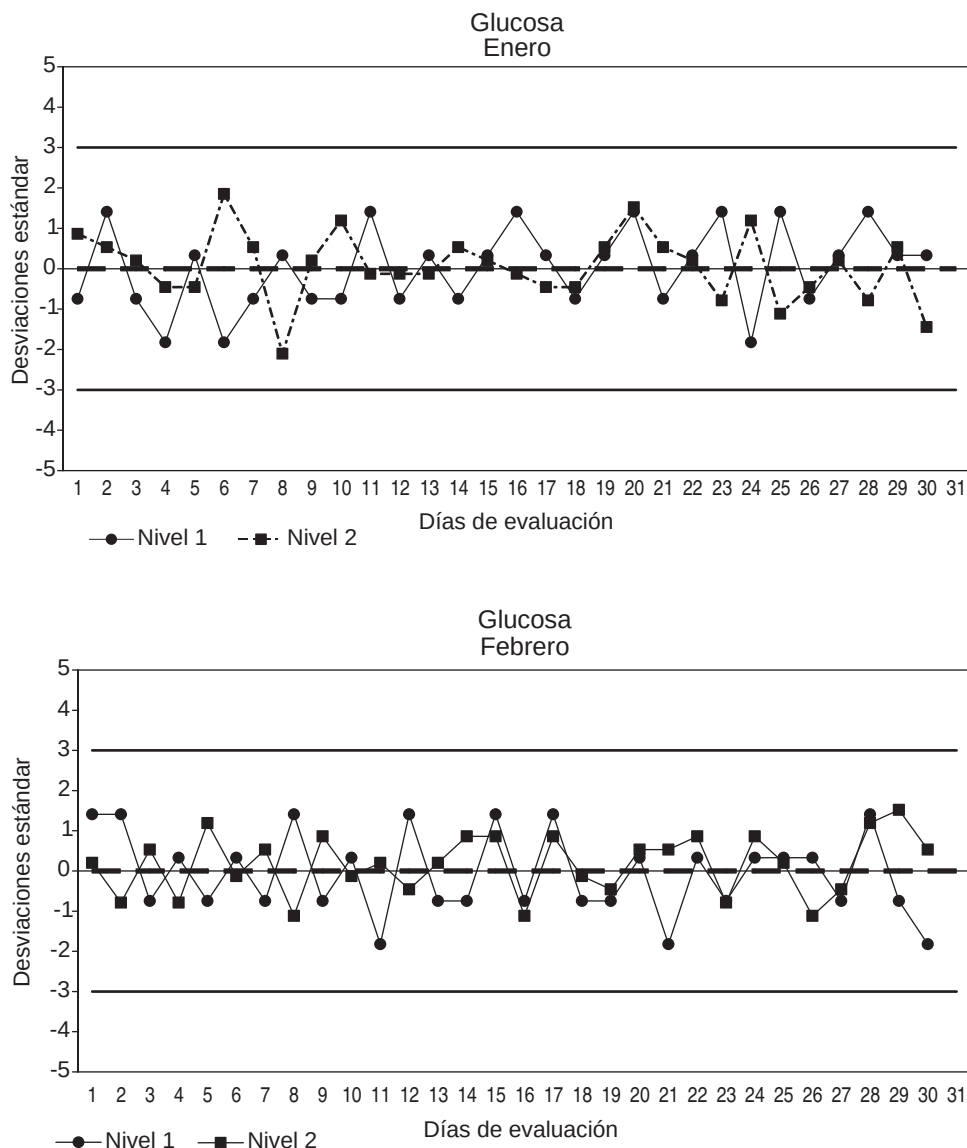


Figura 4. Cartas de Levey y Jennings. Muestran el desempeño del método en estudio bajo condiciones de rutina durante los meses de enero y febrero.

ratorios clínicos.¹⁶ El valor sigma para nuestro método fue de 5.4, valor que lo ubica como un método con desempeño excelente.^{17,18}

Una vez que un método ha sido validado y aceptado como una herramienta diagnóstica, el siguiente paso es seleccionar el procedimiento de CC que permita monitorear la calidad del método en condiciones de rutina. Los gráficos de función de poder son una herramienta que permite analizar el desempeño de diferentes procedimientos de CC mediante la estimación de la probabilidad de falsos rechazos (P_{fr}), la cual describe qué tan frecuentemente una corrida analítica es rechazada cuando no hay errores analíticos, y la probabilidad de detección de error (P_{ed}) que descri-

be qué tan frecuentemente es rechazada una corrida cuando está presente un error sistemático. Idealmente un sistema de CC debe tener una baja probabilidad de falsos rechazos y una elevada detección de error, en la práctica es aceptable una P_{fr} menor a 0.05 (5%) y una P_{ed} no menor a 0.9 (90%), sin embargo, esto depende de la calidad analítica de los sistemas de medición.¹¹ Para comparar la detección de error de diferentes procedimientos de CC, interpolamos las gráficas de función de poder con los errores analíticos críticos de nuestro método y así determinamos las reglas de control con las probabilidades de detección de errores analíticos críticos. Los errores analíticos críticos dependen de los requerimientos de calidad

(estándar de calidad) seleccionados y de la imprecisión e inexactitud del método de determinación. Cuando la regla de control seleccionada detecta un error crítico, nos informa que el sistema de medición dejó de operar dentro de las especificaciones de calidad esperadas. Empleando los gráficos de función de poder y el tamaño de los errores críticos, encontramos que para el método de la glucosa la regla de control 1_{3s} presenta una elevada detección de error (90%) y está prácticamente ausente de falsos rechazos (0%). Los sistemas de CC con estas características de detección de error y falsos rechazos son los de elección para procedimientos de medición tanto estables como inestables.¹³

Además de los gráficos de función de poder y los errores críticos, en este trabajo empleamos las cartas OPSpecs para planear la calidad de nuestro método. Las cartas OPSpecs muestran la relación entre la imprecisión y la inexactitud de un sistema de medición, así como el CC necesario para alcanzar los requerimientos de calidad. Estas cartas también han sido empleadas para validar si un CC previamente implementado en una medición es el apropiado, o para seleccionar un nuevo procedimiento de CC que sea válido para alcanzar la calidad necesaria. Una ventaja en el empleo de las cartas OPSpecs es que simplifica sustancialmente el proceso de planeación de la calidad analítica, ya que incorpora los requerimientos de calidad y la probabilidad de detección de errores en el mismo gráfico y además elimina el cálculo de los errores críticos. Al aplicar esta herramienta a nuestro método, los resultados concordaron con los obtenidos al usar los gráficos de función de poder. Las cartas OPSpecs mostraron nuevamente que la regla de control 1_{3s} presenta una elevada detección de error (90%), está prácticamente libre de falsos rechazos (0%) y sólo se requieren dos materiales de control por corrida. Estas características permiten emplear una estrategia para nuestro método basada sólo en el CC estadístico, lo que minimiza su costo al usar un mínimo de materiales de control y también minimiza el costo del CC no estadístico, esto es, permite reducir la frecuencia de los mantenimientos preventivos, la calibración, la revisión de los instrumentos, la verificación continua de los resultados emitidos, etc.¹³

Conociendo la estrategia de CC que debíamos aplicar a nuestro método, el siguiente paso fue darle seguimiento a la calidad del método analítico bajo condiciones de rutina. Una herramienta cotidianamente empleada por los laboratorios clínicos para evaluar el desempeño de los métodos a largo plazo son las gráficas de Levey y Jennings. Con base en los requeri-

mientos de calidad establecidos previamente en la etapa de planeación de la calidad (regla de control 1_{3s}), los gráficos de Levey y Jennings mostraron que el método de determinación de glucosa tuvo un comportamiento analítico estable durante los dos meses en que fue monitoreado.

En conclusión, en este trabajo empleamos diversos procedimientos de planeación de la calidad para el método de glucosa, elaborado previamente en nuestro laboratorio. Con la aplicación práctica de estas herramientas desarrollamos una estrategia de monitoreo de la calidad específico para nuestro método, satisfaciendo así los requerimientos necesarios para cumplir con estándares internacionales de calidad; pero más importantemente, aseguramos que los resultados producidos con este método serán confiables para ser utilizados como auxiliar en el diagnóstico clínico de los pacientes. No obstante que el requerimiento de calidad empleado para este estudio se basó en el modelo de TE permitido, los estudios pueden expandirse a otros aspectos de calidad como intervalos de decisión médica o variabilidad biológica.

REFERENCIAS

1. Belk WP, Sunderman FW. A survey of chemical analysis in clinical laboratories. *Am J Clin Pathol.* 1947; 17: 853-61.
2. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem.* 1963; 9: 217-33.
3. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol.* 1950; 20: 1059-66.
4. Henry RJ, Segalove M. Running of standards in clinical chemistry and the use of the control charts. *J Clin Pathol.* 1952; 5: 305-11.
5. Cembrowski GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. *Clin Chem.* 1997; 43: 886-92.
6. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, de Vedler CH. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clin Chem.* 1977; 23: 1857-1867.
7. Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules. *Clin Chem.* 1979; 25: 863-69.
8. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multirule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem.* 1981; 27: 493-501.
9. Westgard JO, Quam BS, Barry PL. QC selection grids for planning QC procedures. *Clin Lab Sci.* 1990; 3: 271-278.
10. Westgard JO. Charts of operational process specification ("OPSpecs Charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria. *Clin Chem.* 1992; 38: 1226-33.
11. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40: 593-611.
12. Pérez-Espinoza M, Brambila E. Preparación y evaluación de un equipo de reactivos para la determinación de glucosa (Glucosa oxidasa/peroxidasa). *Bioquímica.* 2005; 30: 110-7.

13. Westgard JO. *Power function graphs for QC performance*. En: Westgard JO. (ed) OPSpecs manual. USA: Westgard QC, Inc.; 1996. p. 2-22.
14. Westgard JO. *How are quality requirements defined for a laboratory test?* En: Westgard JO. (ed) Basic planning for quality. USA: Westgard QC, Inc.; 2000. p. 51-68.
15. Passey RB, Gillum RL, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product class standard (1974). *Clin Chem*. 1977; 23: 131-9.
16. Westgard JO. *Method validation: The decision on method performance*. En: Westgard JO. (ed) Basic method validation. USA: Westgard QC, Inc.; 2003. p. 174-68.
17. Westgard JO. *Design metric for quality control*. En: Westgard JO. (ed) Six Sigma quality design and control. USA: Westgard QC, Inc.; 2001. p. 45-55.
18. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx Chart) for judging methods performance. *Clin Lab Sci*. 1995; 8: 277-83.