

Evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor

Luis Alberto Chávez-Almazán,* Saúl López-Silva,** Eric Barlandas-Rendón,** Adakatia Armenta-Solís**

RESUMEN

Introducción: En el laboratorio clínico, es necesario que todo método de prueba sea evaluado analíticamente antes de ser utilizado en la práctica diaria, para garantizar resultados confiables. **Objetivo:** Evaluar el desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor, incluyendo precisión, exactitud y linealidad, siguiendo los protocolos del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. **Material y métodos:** Se analizó sangre control en 4 replicados durante 5 días para calcular la precisión y compararla con la informada por el fabricante. En la exactitud, se analizaron 60 muestras sanguíneas en el Medonic y en un equipo de referencia para establecer su correlación; además se evaluó la participación en un *Programa de Evaluación Externa de la Calidad* (PEEC). En el experimento de linealidad, se analizaron siete niveles de concentración utilizando sangre control. **Resultados:** En la precisión, se demostró consistencia de los datos publicados por el fabricante en glóbulos blancos y plaquetas, además las metas de calidad analítica fueron cumplidas en todos los parámetros. De acuerdo al estudio de correlación con el equipo de comparación y al análisis de muestras del PEEC, el Medonic tiene una exactitud aceptable. Se demostró linealidad en todos los parámetros. **Discusión:** Los resultados obtenidos indican que el Medonic es adecuado para su uso en el laboratorio y satisface los requisitos de calidad establecidos.

Palabras clave: Desempeño analítico, Medonic CA 530 Thor, evaluación, precisión, exactitud, linealidad.

ABSTRACT

Introduction: In the clinical laboratory is necessary to evaluate every method or test before its daily utilization to guaranty reliable results. **Objective:** Made an analytical performance evaluation of hematological equipment Medonic CA 530 Thor, including precision, accuracy and linearity, following protocols of *Clinical and Laboratory Standards Institute*. **Material and methods:** To determine precision was used control blood, this sample was analyzed 4 times during 5 days to calculate and compare the imprecision with the one provided by the manufacturer. The accuracy was analyzed by means of 60 blood samples were examined in Medonic and another reference equipment to establish their correlation; in addition was evaluated the participation in an External Quality Assessment Scheme (EQAS). Finally, linearity was probed analyzing seven levels of concentration come from the dilution of the control blood. **Results:** The precision calculated shows similar results to the information given by the manufacturer in white blood cells and platelets, furthermore the analytical quality were accomplished for all parameters. The Medonic accuracy is acceptable according to correlation study with comparative equipment and samples analysis of EQAS; furthermore, linearity was demonstrated in all parameters. **Discussion:** The results indicate that Medonic is suitable for use in the laboratory and satisfy the quality requirements.

Key words: Analytical performance, Medonic CA 530 Thor, evaluation, precision, accuracy, linearity.

* Laboratorio Estatal de Salud Pública, Acapulco, Guerrero.

** Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico; Unidades Académicas de Medicina y de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Guerrero.

Correspondencia:

Luis Alberto Chávez-Almazán
Calle 5 de Mayo Núm. 46 A, Col. Centro, 39000. Chilpancingo, Guerrero.
E-mail: chavez_79@hotmail.com

Recibido: 28-11-2008

Aceptado: 27-05-2008

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el laboratorio clínico juega un papel fundamental en la atención a la salud por sus aportes en el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades. Por esta razón, cada vez es mayor el uso de innovaciones tecnológicas que le confieran eficiencia.

Las ventajas al utilizar los equipos automatizados son la rapidez en el análisis, la sistematización y la calidad analítica. No obstante, es necesario que el usuario realice una evaluación para asegurar que los resultados producidos sean lo suficientemente confiables para ser utilizados en el cuidado de los pacientes.¹ En este tenor, el *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*² recomienda que "antes de usar un nuevo método o equipo en el diagnóstico *in vitro*, el laboratorio debe evaluar su aceptabilidad". La legislación estadounidense para los laboratorios (*Clinical Laboratory Improvement Amendments -CLIA-*) indica que "el laboratorio debe verificar las especificaciones de desempeño del fabricante, dadas en el inserto del reactivo para cada prueba nueva antes de emitir los resultados de los estudios de los pacientes".³

En la literatura es posible encontrar reportes que describen la realización de evaluaciones del desempeño analítico de los instrumentos hematológicos. En algunos casos, las evaluaciones son realizadas por los propios fabricantes del equipo o han sido financiadas por éstos. Sin embargo, es cada vez más frecuente que sean los usuarios quienes las llevan a cabo como parte de las exigencias de sus sistemas de gestión de la calidad y de acreditación de la competencia técnica, en concordancia con las normas ISO 17025:2005⁴ e ISO 15189:2007.⁵ No obstante, la tendencia a futuro es que dichas evaluaciones sean implementadas en cualquier tipo de laboratorio, independientemente de su complejidad, obedeciendo a una conducta de buenas prácticas de calidad.

En México y en general en Latinoamérica, es común que la introducción de equipos y tecnologías se realice sin un conocimiento detallado de su rendimiento analítico. Existe una deficiente vigilancia del cumplimiento de las especificaciones técnicas de los equipos que se introducen al mercado, lo cual propicia el ingreso de tecnología que en otros países no cumple con los mínimos exigidos, a lo que se agrega una cultura de poca exigencia sobre los proveedores de instrumentos, que favorece que los usuarios se conformen con la información que reciben de los representantes técnicos o de ventas, sin verificar de forma sistemática e independiente su desempeño.

Con la finalidad de hacer un estudio integral a nivel de usuario de un analizador hematológico, se realizó este trabajo para evaluar las características de desempeño analítico, tales como precisión, exactitud y linealidad, del equipo Medonic CA 530 Thor (*Boule Medical AB*, Suecia), de acuerdo a los protocolos del *CLSI*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizadores hematológicos

El equipo Medonic CA 530 Thor (*Boule Medical AB*, Suecia) es un sistema automatizado diseñado para medir 20 parámetros hematológicos en sangre total con anticoagulante EDTA, con el principio de impedancia eléctrica para la caracterización y recuento celular, y el método de la cianometahemoglobina para la determinación de la hemoglobina.

El equipo utilizado para la comparación de métodos es el *Micros 60 (Horiba ABX*, Francia) que cuenta con los mismos principios de medición que el equipo de prueba; ambos instrumentos fueron utilizados de acuerdo a los manuales de operación del fabricante.

Muestras y controles

Se utilizaron materiales de control comerciales (CA-Diff, *JT-Baker*[®]) para los experimentos de precisión y linealidad; las muestras usadas para la comparación de métodos se obtuvieron de pacientes a los que se les extrajeron 3 mL de sangre venosa en un tubo con anticoagulante K3-EDTA (*Sarstedt AG & Co*); se emplearon materiales de control (hemolizados) proporcionados por un Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) para la evaluación de la exactitud.

Protocolos de evaluación

Para el estudio de precisión, la imprecisión total fue calculada como se describe en la guía *CLSI EP15-A*,⁶ usando los valores obtenidos de sangre control nivel normal analizada por cuadruplicado durante cinco días; los analitos evaluados fueron hemoglobina (HB), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB) y plaquetas (PLQ).

En la comparación de métodos entre los equipos *Medonic* y *Micros*, 60 muestras de pacientes fueron analizadas de acuerdo a la guía *CLSI EP9-A2*,⁷ los analitos fueron HB, GR, GB, PLQ, granulocitos (GRAN), linfocitos (LIN) y células de tamaño medio (MID).

Conforme a la guía CLSI EP15-A,⁶ se evaluaron los resultados de la participación en un PEEC para la medición de HB, analizando por duplicado 9 hemolizados y comparando el valor promedio con el de consenso; también se calculó el porcentaje de error (% Error) y el puntaje del índice de varianza (PIV).

Para la linealidad, se realizaron diluciones de sangre control de niveles bajo y alto para obtener 7 niveles de concentración; se llevó a cabo el procedimiento establecido en la guía CLSI EP6-A;⁸ los analitos evaluados fueron HB, GR, GB y PLQ.

Análisis estadístico

Se utilizó el Programa Estadístico EP-Evaluator⁹ para el estudio de la precisión, el cual comparó la imprecisión total calculada con la declarada por el fabricante. En la comparación de métodos, el análisis de regresión fue realizado de acuerdo al método de Passing-Bablok;^{10,11} los resultados de cada analito obtenidos del Medonic fueron graficados sobre el eje Y, y aquéllos obtenidos del Micros sobre el eje X; los re-

sultados también fueron presentados en una gráfica de diferencias propuesta por Bland-Altman,¹²⁻¹⁴ utilizando el programa Method Validator.¹⁵ Para la evaluación de la exactitud tomando en cuenta la participación en el PEEC, los resultados obtenidos fueron comparados con los asignados, y se graficaron con el programa Excel (Microsoft Office 2003). La linealidad fue evaluada mediante análisis de regresión y la realización de la curva con el programa Analyse-it.¹⁶

RESULTADOS

Precisión

Se obtuvo una desviación estándar (DE) de 0.12 y 6.8 ($\times 10^{-3}$) en GB y PLQ, respectivamente, las cuales fueron menores que las desviaciones estándar reportadas por el fabricante para estos analitos; los valores de DE para la HB y GR (0.32 g/dL y 0.13×10^{-6}) son mayores que los reportados por el fabricante y demuestran la inconsistencia de estos datos (*Cuadro I y figura 1*).

Cuadro I. Comparación de la imprecisión calculada con la declarada.

Analito	S _{total} calculada	S _{total} reportada	Relación S _{calc} /S _{rep}	¿Satisface el criterio de verificación?
Hemoglobina (g/dL)	0.32	0.083	3.8	No
Glóbulos rojos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	0.13	0.038	3.4	No
Glóbulos blancos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.12	0.15	0.8	Sí
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.8	8.3	0.8	Sí

S_{total}: Desviación estándar total.

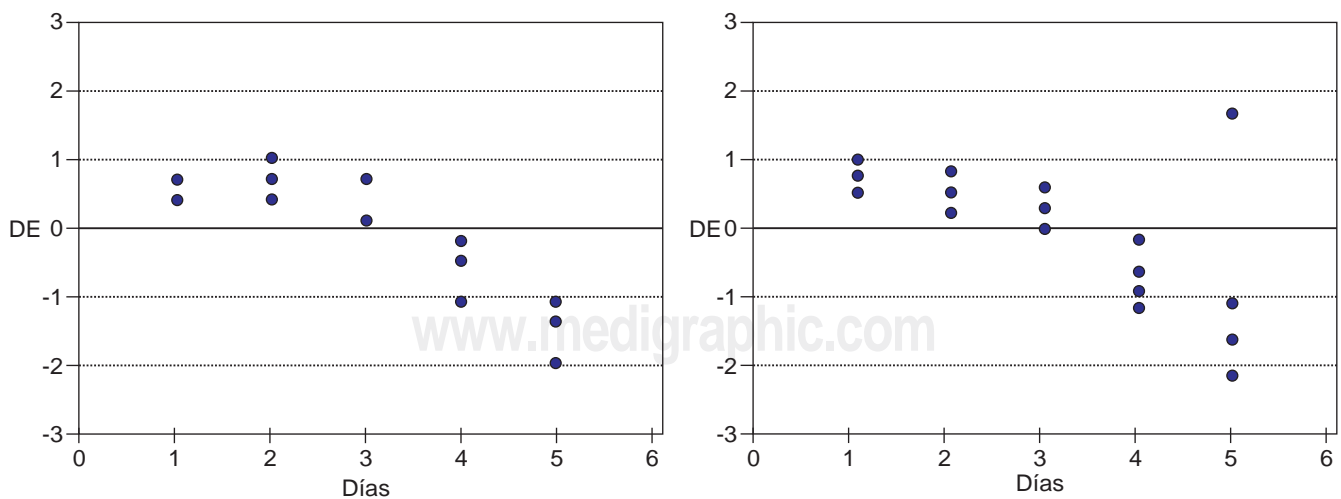


Figura 1. Gráficas de precisión para hemoglobina (g/dL) (IZQ) y glóbulos rojos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) (DER).

Exactitud

Comparación de métodos

La media de las diferencias, el intercepto, la pendiente y el coeficiente de correlación (r) demuestran correspondencia analítica entre los equipos para HB, GR, GB, GRAN y LIN, y menor correlación con PLQ y MID (*Cuadro II y figuras 2 y 3*). Si bien en PLQ, el valor de r fue de 0.949, la diferencia media

denota falta de exactitud del método de prueba. En cambio, para MID la diferencia media es excelente, pero r y la pendiente indican la desviación (*bias*) del equipo evaluado.

Comparación con valores asignados a materiales del PEEC

Los resultados muestran poca diferencia entre los valores obtenidos en el Medonic y los asignados por el

Cuadro II. Resumen del experimento de comparación de métodos.

Parámetro	Media de las diferencias	Pendiente m	Intercepto b	Coefficiente de correlación r
Hemoglobina (g/dL)	0.222	1.027	-0.12	0.995
IC _{95%}	0.162 a 0.281	1.000 a 1.053	-0.45 a 0.20	
GR (x10 ⁶ células/ μ L)	-0.027	1.000	-0.035	0.995
IC _{95%}	-0.0467 a -0.0076	0.975 a 1.028	-0.157 a 0.089	
GB (x10 ³ células/ μ L)	-0.137	1.000	-0.20	0.996
IC _{95%}	-0.217 a -0.057	1.000 a 1.025	-0.34 a -0.20	
PLQ (x10 ³ células/ μ L)	-36.8	0.947	-22.0	0.949
IC _{95%}	-45.5 a -28.1	0.869 a 1.034	-44.7 a 3.5	
Granulocitos (%)	-1.87	1.013	-3.28	0.976
IC _{95%}	-2.45 a -1.3	0.952 a 1.070	-6.9 a 1.11	
Linfocitos (%)	1.8	1.047	0.71	0.976
IC _{95%}	1.28 a 2.32	0.979 a 1.111	-1.38 a 2.45	
MID (%)	0.03	0.584	2.71	0.580
IC _{95%}	-0.428 a 0.495	0.412 a 0.805	1.44 a 3.74	

IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%; GR: glóbulos rojos; GB: glóbulos blancos; PLQ: plaquetas; MID: Células de tamaño medio.

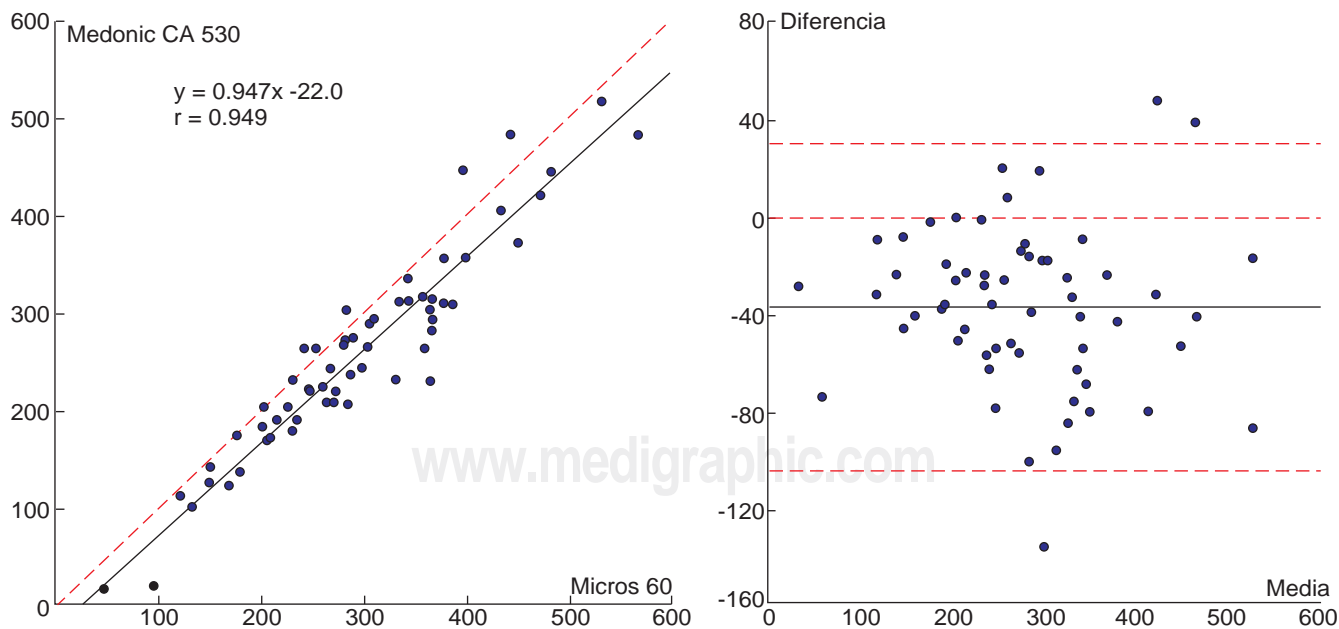


Figura 2. Comparación de métodos para plaquetas (x10³/ μ L).

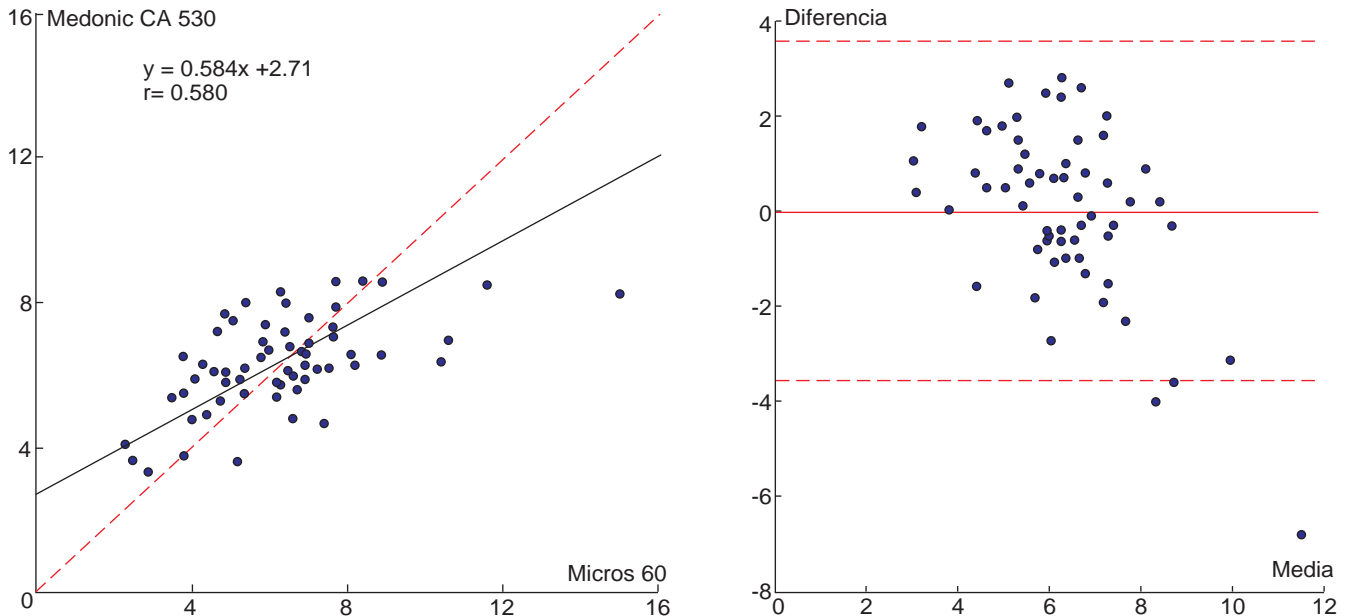


Figura 3. Comparación de métodos para células de tamaño medio (%).

Cuadro III. Comparación de valores en la determinación de hemoglobina (g/dL).

Ciclos	Asignado	Obtenido	Diferencia (<i>Bias</i>)	% Error	PIV
0504	10.2	10.2	0	0	0
0505	9.69	9.5	-0.19	-1.96	-39
0506	10.9	10.6	-0.3	-2.75	-56
0507	6.16	5.6	-0.56	-9.1	-182
0508	8.23	8.10	-0.13	-1.58	-32
0509	8.09	7.8	-0.29	-3.58	-72
0510	6.4	5.9	-0.5	-7.81	-156
0511	8.84	8.5	-0.34	-3.85	-77
0512	9.03	8.6	-0.43	-4.76	-95
Promedio	8.615	8.311	-0.304	-3.9	-79
			IC _{95%} : -0.456 a -0.152		

PEEC. Solamente en los ciclos 0507 y 0510 la diferencia se encontró fuera de lo aceptable según los criterios del programa.¹⁷ A excepción del ciclo 0504, el valor obtenido siempre fue menor que el asignado (*Cuadro III*).

Linealidad

El estudio realizado indica que a los niveles de concentración utilizados en las diferentes diluciones, se tuvo excelente linealidad para HB, GR y PLQ, demostrada por el valor de la pendiente, el intercepto y el error estándar obtenido; no así para los GB en los que a concentraciones elevadas no se mantuvo la linealidad (*Cuadro IV y figura 4*).

DISCUSIÓN

Precisión

Sólo en GB y PLQ, la imprecisión total calculada (S_{calc}) fue menor que la declarada por el fabricante, lo que indica que el Medonic sí satisface los requisitos de precisión en estas determinaciones; en cambio, en HB y GR, se observó una caída de valores de la media a partir del cuarto día con un incremento de la desviación estándar que propició además un aumento de la S_{calc} ; en los tres primeros días del experimento, hubo una excelente precisión, por lo que si se hubiera mantenido esa tendencia, el resultado final habría sido aceptable; esto probablemente puede atribuirse

Cuadro IV. Intercepción, pendiente y error estándar en el experimento de linealidad.

Parámetro	Hemoglobina (g/dL)	Glóbulos rojos (x10 ⁶ células/μL)	Glóbulos blancos (x10 ³ células/μL)	Plaquetas (x10 ³ células/μL)
Intercepción	0.0470	0.0911	0.3402	-7.8594
IC _{95%}	-0.3748 a 0.468	-0.0538 a 0.2360	0.0693 a 0.6111	-26.315 a 10.596
Pendiente	0.9989	0.9877	0.6993	0.9438
IC _{95%}	0.9618 a 1.0360	0.9503 a 1.0251	0.6677 a 0.7308	0.8767 a 1.0109
Error estándar	0.183	0.058	0.154	9.994

IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%

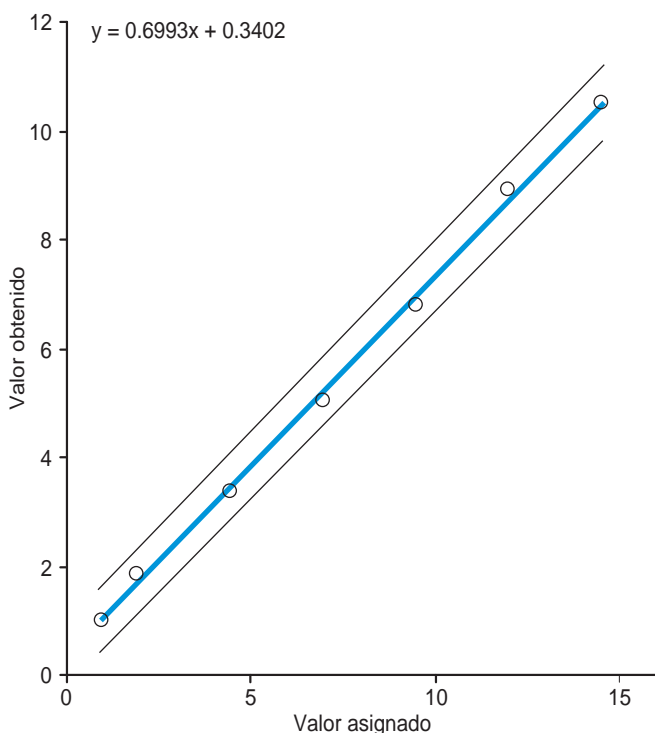


Figura 4. No Linealidad en glóbulos blancos (x10³/μL).

al deterioro de la muestra y no a una falla del sistema analítico.

Tomando como referencia las metas de calidad basadas en el estado del arte (Cuadro V), la HB y GR satisfacen el criterio de CLIA,³ mientras los GB lo hacen para las especificaciones de calidad recomendadas por Buttarello,¹⁸ Westgard,¹⁹ así como para el criterio de CLIA; las PLQ satisfacen las especificaciones de Buttarello¹⁸ y de CLIA.

Para decidir si los resultados tienen un impacto clínicamente importante, basta ver las metas de imprecisión basadas en la utilidad clínica de Westgard y Skendzel²⁰ (Cuadro VI), en la que satisfacen dichos criterios la HB y GB; no se reportan datos para GR y PLQ.

Cuadro V. Comparación con las metas de imprecisión basadas en el estado del arte (%).

Analito (valor obtenido)	Buttarello	Westgard	CLIA
Hemoglobina (2.5)	0.6-1.2	1.4-1.8	7
Glóbulos rojos (2.9)	0.5-1.3	-	6
Glóbulos blancos (2.3)	1.6-2.7	2.9-3.8	15
Plaquetas (3.2)	1.9-3.2	-	25

Exactitud

Comparación de métodos

Existe excelente correlación de los valores obtenidos en los dos equipos para HB, GR y GB; con bajas cifras de error constante y diferencia media. En las PLQ nos encontramos con una correlación menor; hay un mayor grado de error constante, proporcional y diferencia media. En GRAN y LIN, los valores del intercepción, pendiente, diferencia media y *r*, nos indican una aceptable concordancia entre los métodos; esta situación contrasta con lo observado en MID, donde la pendiente presenta un valor demasiado desviado del valor ideal, además de poca correlación entre los dos métodos (valor bajo de *r*) lo que indica problema de exactitud en la cuantificación de este parámetro.

Comparación con valores asignados de materiales del PEEC

Las diferencias entre los valores obtenidos y asignados en la mayoría de las muestras no excedieron los límites clínicamente aceptables (0.0-0.56 g/dL), exceptuando los ciclos 0507 y 0510 cuyos errores son de -9.1 y -7.81%, respectivamente. Existe la tendencia del equipo a realizar mediciones por debajo del valor asignado (error sistemático). El % Error fue de -3.9 y el promedio del puntaje del índice de varianza de

Cuadro VI. Comparación con las metas de imprecisión basadas en la utilidad clínica.

Analito (valor obtenido)	Nivel de decisión	Cambio clínicamente significativo de Westgard	CV útil clínicamente de Skendzel
Hemoglobina (2.5%)	15 g/dL	1.2 (8%)	3.6%
Glóbulos blancos (2.3%)	5 x 10 ³ células/ μ L	1.6 x 10 ³ (32%)	16.4%
	25 x 10 ³ células/ μ L	7 x 10 ³ (28%)	14%

CV: coeficiente de variación.

Cuadro VII. Intercepto, pendiente y error estándar.

Parámetro	Glóbulos blancos (x10 ³ células/ μ L)	Intervalo de confianza 95%
Intercepto	0.2701	-0.3107 a 0.8510
Pendiente	1.0122	0.9800 a 1.0444
Error estándar	0.436	

-79; este último valor es considerado muy bueno de acuerdo a la escala de calificaciones del programa.

Linealidad

La linealidad, otro indicador de la exactitud de los procedimientos, se demostró para HB, GR y PLQ, pero falló en la determinación de GB cuando las concentraciones celulares fueron elevadas. Como afirma Jhang et al,²¹ en los experimentos de linealidad, el valor ideal de la pendiente debe ser 1, la desviación de esta línea es usada como un estimado del error proporcional del equipo y es el parámetro más útil para determinar la linealidad.

En HB y GR, la diferencia entre los valores esperados y obtenidos es pequeña en todos los puntos, produciendo niveles mínimos de error constante, estándar y proporcional; la linealidad quedó demostrada. En los GB, no se observó linealidad; sólo se obtuvo una buena respuesta del instrumento en los primeros dos puntos del experimento, y a medida que aumentó la concentración, incrementó también la diferencia entre los valores esperados y medidos (error proporcional); los errores constante y estándar son bajos. Para PLQ, existe cierto grado de error constante y estándar; no obstante, se demostró la linealidad.

Dado que no se obtuvieron buenos resultados en GB, se realizó un experimento alternativo usando sangre de un paciente, con la cual, los resultados fueron satisfactorios (*Cuadro VII*); la linealidad fue demostrada.

Contribución del trabajo y líneas de investigación que se abren

Queda abierta la posibilidad para una investigación que compruebe la viabilidad del uso de sangre control para el experimento de linealidad en los GB, ya que la linealidad no fue demostrada utilizando este tipo de material, pero sí con sangre de un paciente.

También hace falta definir los criterios nacionales de aceptabilidad analítica y clínica para las características de desempeño, pues, por ejemplo, en este trabajo se compararon los resultados obtenidos de imprecisión con criterios que rigen a otros países y que son ajenos a nuestra realidad, por lo que las autoridades sanitarias, en conjunto con las Asociaciones y Sociedades de profesionales de la salud, y los fabricantes de los equipos, deberían abordar el tema de manera profunda; además urge el desarrollo de reglamentos sobre los requisitos técnicos para el otorgamiento de registros sanitarios que estén basados en lineamientos internacionales, para evitar el ingreso de equipos que no cumplan las especificaciones mínimas de calidad.

Consideraciones finales

Se realizó la evaluación del desempeño analítico del equipo de hematología Medonic CA 530 Thor, enfocado a características como precisión, exactitud y linealidad, basándose principalmente en los protocolos del *Clinical Laboratory Standards Institute*.

De las características evaluadas, en la mayoría de los analitos (precisión: GB y PLQ; exactitud: HB, GR, GB, GRAN y LIN; linealidad: HB, GR, GB y PLQ) los resultados fueron satisfactorios. Aun cuando en la evaluación de la precisión la HB y GR muestran valores que no coinciden con lo declarado por el fabricante, el grado de imprecisión obtenida cumple con los criterios de utilidad analítica y clínica de los resultados. No hubo una correlación aceptable en MID y PLQ. De estos resultados se puede concluir finalmente que el equipo es adecua-

do para su uso en el laboratorio y cumple los requisitos de validación.

Este trabajo es uno de los primeros estudios de evaluación de métodos que se realizan en México siguiendo los protocolos del CLSI, indicando su aplicabilidad y limitantes.

Los programas estadísticos empleados son de fácil manejo, cuentan con un diseño conforme a estándares internacionales y presentan los resultados de forma clara y didáctica.

En la actualidad, es recomendable y factible que todo método de prueba sea evaluado por el laboratorio antes de ser utilizado con fines de diagnóstico en los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Christian Ramiro Melo Ramos y al M. en C. Agustín Santiago Moreno, por la revisión crítica del trabajo y sus valiosas aportaciones.

Al Laboratorio Cuauhtémoc de Chilpancingo, S.A. de C.V. por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A la M. en C. Denisse Guerra Della Valle y Biol. Eneyda Ángel Bautista por su colaboración en la traducción del resumen al inglés.

REFERENCIAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance goals for the internal quality control of multichannel hematology analyzers*; Approved Standard. Document H26-A 1996; 16(12).
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory methods*; *Approved Guideline-Second Edition*. Document EP10-A2 2002; 22(29).
3. US Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. Final rule. *Fed Regist.* 1992; 57: 7002-7186.
4. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C. NMX-EC-17025-IMNC-2006. *Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración*.
5. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C. NMX-EC-15189-IMNC-2008, Laboratorios Clínicos. *Requisitos particulares para la calidad y la competencia*.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *User demonstration of performance for precision and accuracy*; *Approved Guideline*. Document EP15-A 2001; 21(25).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Method comparison and bias estimation using patient samples*; *Approved Guideline-Second Edition*. Document EP9-A2 1995; 22(19).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A Statistical Approach*; *Approved Guideline*. Document EP6-A 2003; 23(16).
9. David G. Rhoads Associates, Inc. *Software EP Evaluator*® 6.0.0.414. Copyright 1991-2004.
10. Passing H, Bablok W. Application of statistical procedures in analytical instrument testing. *J Automatic Chem.* 1985; 7: 74-9.
11. Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina. El método de Passing-Bablok como solución al problema de la comparación de métodos analíticos. *Rev Cubana Inform Médica.* 2003:http://www.cecam.sld.cu/pages/rcim/revista_4/articulos_html/ariel.htm. [Consulta: 27 de junio de 2008].
12. Altman DG, Bland JM. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 1: 307-10.
13. Dewitte K, Fierens C, Stöckl D, Thienpont LM. Application of the Bland-Altman plot for interpretation of method comparison studies: A critical investigation of its practice. *Clin Chem.* 2002; 48: 799-801.
14. Altman DG, Bland JM. Commentary on quantifying agreement between two methods of measurement. *Clin Chem.* 2002; 48: 801-2.
15. Marquis P. Software Method validator®; Metz, Francia. *Manual del usuario traducido por Sarsotti S*. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Santa Fé, Argentina; 1999.
16. Programa Estadístico para Microsoft Excel Analyse-it®, Clinical Laboratory, versión 1.71. Leeds, England; United Kingdom: Analyse-it Ltd.
17. Alva-Estrada SI, Uthoff-Brito EC. *Manual del curso teórico-práctico de control de calidad en química clínica*. Programa de Aseguramiento de la Calidad, 2001; Tema 13: 112-21. México D.F.: PACAL.
18. Buttarello M. Quality specification in haematology: the automated blood cell count. *Clin Chim Acta.* 2004; 346: 45-54.
19. Westgard JO, Seehafer JJ, Barry PL. Allowable imprecision for laboratory tests based on clinical and analytical test outcome criteria. *Clin Chem.* 1994; 40: 1909-14.
20. Skendzel LP, Barnett RN, Platt R. Medically useful criteria for analytic performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol.* 1985; 83: 200-5.
21. Jhang JS, Chang CC, Fink DJ, Kroll MH. Evaluation of linearity in the clinical laboratory. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 44-8.