

Diabetes mellitus: metas Six Sigma para el control de calidad analítico

Palabras clave: Control de calidad, diabetes mellitus, metas analíticas, Six Sigma, trazabilidad, incertidumbre, relevancia médica, ISO 15189:2003.

Key words: Quality control, diabetes mellitus, analytical goals, Six Sigma, traceability, uncertainty, medical relevance, ISO 15189:2003.

Recibido: 07/12/2007
Aceptado: 14/12/2007

Arturo M Terrés-Speziale*

* Director de JAR Quality SA de CV. Representante de WASPaLM ante OPS. Coeditor de la Revista Mexicana de Patología Clínica.

Correspondencia:
Arturo M Terrés-Speziale
Jar Quality SA de CV. México DF.
aterres@qualitat.cc
www.qualitat.cc

Resumen

Antecedentes: En México, la diabetes mellitus (DM) representa un serio problema de salud pública, ya que en la actualidad es la primera causa de muerte en la población general donde se calcula que hay más de cuatro millones de pacientes, de los cuales un millón aún no ha sido diagnosticado. Este padecimiento tiene un elevado impacto económico que debe ser considerado desde el primer nivel de atención, a través de un diagnóstico confiable y oportuno, para lograr la contención de los costos inherentes al segundo y tercer niveles. El diagnóstico oportuno, basado en evidencias, es la piedra angular del manejo efectivo y eficaz de las enfermedades, dentro del cual el laboratorio clínico juega un rol fundamental. Se calcula que en los países desarrollados más de 80% de las decisiones médicas se toman sobre la base de las pruebas de laboratorio con un costo de menos de 30% y que esta tendencia se sigue incrementando. Con base en estas recomendaciones, organismos nacionales generan Normas Oficiales Mexicanas como por ejemplo la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 "Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus", las cuales deben ser revisadas y actualizadas periódicamente. **Objetivo:** Establecer metas para el control de calidad analítico de las pruebas de

Abstract

Background: Diabetes Mellitus (DM) is the major public health problem in Mexico where it represents the main death cause on general population. In our country it is estimated that there are more than 4 million patients including a million that have not been diagnosed yet. This condition has a great economical impact that must be attended immediately from the first level of medical attention through reliable and early diagnosis in order to contain the high costs of second and third levels of medical attention. Early diagnosis, based on solid laboratory evidence, is the milestone of effective management and control of disease. It has been estimated that in developed countries more than 80% of medical decisions are being taken on laboratory data while the trend is still improving. Based on these recommendations, National Standards such as NOM-015-SSA2-1994 "For DM Prevention, Treatment and Control" have been established, reviewed and updated periodically. **Purpose:** To set analytical goals for quality control on the most frequently used laboratory tests that are in use for the Diagnosis, Management and Control of Diabetes Mellitus from the ISO15189:2003 Standard Perspective "Particular Requisites for Medical Laboratories Competence" where traceability to reference methods, uncertainty, bio-

laboratorio que se emplean en el diagnóstico y control de la DM desde la perspectiva de la Norma ISO 15189:2003. "Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia de los Laboratorios Clínicos" en la que se enfatiza la importancia de la trazabilidad para los métodos de referencia, además de la medición de la variabilidad biológica y analítica para alcanzar la relevancia médica. **Métodos:** Se revisan los fundamentos y conceptos básicos de trazabilidad al método de referencia, medición de la variabilidad biológica grupal e individual de cada prueba conforme a los criterios de Tonks y Aspen, respectivamente, los cuales son utilizados para establecer metas analíticas hasta el nivel Six Sigma en cada uno de los mesurandos. **Resultados:** Se presentan cuadros sinópticos con metas analíticas para las pruebas en sangre, suero y orina utilizadas con mayor frecuencia en el diagnóstico y control de la DM. La información es presentada, destacando la importancia de documentar la trazabilidad y validación para reducir la incertidumbre analítica y aumentar la relevancia médica, de manera que además de ser útiles para los clínicos también pueda ser utilizada en el desarrollo, selección y adquisición de sistemas de laboratorio. **Discusión:** El punto clave para lograr el control confiable y oportuno de la DM se encuentra precisamente en el Laboratorio Clínico donde es clara la necesidad de contar con metas analíticas para el control de calidad que estén basadas en la variabilidad biológica, ya que la relevancia médica de los resultados depende no sólo de un buen control de calidad analítico, sino sobre todo de la buena selección de la tecnología y de métodos diagnósticos capaces de alcanzar las metas analíticas hasta el nivel Six Sigma. Establecer metas analíticas alcanzables y retadoras es el primer paso en cualquier sistema de control; es importante reconocer que las metas no sólo son útiles desde el punto de vista clínico, sino que también pueden ser utilizadas como herramientas de trabajo por los laboratorios de investigación, la industria y las autoridades del sector salud, para reducir el nivel de incertidumbre en el desarrollo, selección y adquisición de métodos diagnósticos, respectivamente.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por la deficiencia real o relativa de insulina, hiperglicemia y un alto riesgo para el desarrollo de problemas crónico-degenerativos en todo el organismo que se manifiestan preferentemente en ojos, riñones, nervios periféricos, corazón y vasos sanguíneos. La DM es una enfermedad que evolu-

logical and analytical variation estimation are emphasized in order to achieve medical relevance. **Methods:** This is an assessment and discussion of the basic concepts and fundamentals of traceability to reference method; and of uncertainty measurement of biological and analytical variation of lab tests in order to estimate group and individual biological variation according to Tonks and Aspen criteria, which are the basis on which Six Sigma analytical goals are set for each measurand. **Outcome:** On this paper analytical goals for blood, serum and urine lab tests for diagnosis, management and control of DM are presented. Data are offered on table format emphasizing the importance of traceability and validation documentation in order to reduce uncertainty, and to improve medical relevance. In order to be useful not only on medical decisions but also on the proper development, selection and acquisition of Laboratory Systems. **Discussion:** The key to achieve reliable and opportune DM control is precisely dependent on Clinical Laboratory availability where the need to have analytical goals is clear. If medical relevance is to be accomplished, these goals must be established on the biological variation perspective and not only on technological performance. Proper Laboratory Systems selection depends on adequate understanding of Six Sigma concept. The first step on any quality control system is the setting of proper and challenging goals. The importance of these goals relies not only on good clinical practice but also as a working tool for research labs, industry and public health authorities in order to reduce uncertainty on the development, selection and acquisition of Clinical Diagnosis Laboratory Systems.

ciona silenciosamente durante más de 20 años, a través de un síndrome de envejecimiento prematuro hasta producir una serie de problemas y complicaciones como las que se mencionan a continuación y que pueden llevar a la muerte.

- Neurológicas: neuropatía periférica y accidente vascular cerebral.
- Oftálmicas: retinopatía y cataratas.
- Cardíacas: arteriosclerosis e infarto.

- Vasculares: gangrena.
- Renales: insuficiencia renal.

En México, la DM representa un serio problema de salud pública, ya que en la actualidad es la primera causa de muerte en la población general, donde se calcula que hay más de cuatro millones de pacientes, de los cuales un millón aún no ha sido diagnosticado.¹⁻⁴ Este padecimiento tiene un elevado impacto económico que debe ser atendido desde el primer nivel de atención a través de un diagnóstico confiable y oportuno para lograr la contención de los costos inherentes al segundo y tercer nivel.⁵ El diagnóstico oportuno, basado en evidencias, es la piedra angular del manejo eficaz de las enfermedades, dentro del cual el laboratorio clínico juega un rol fundamental. Se calcula que en los países desarrollados más de 80% de las decisiones médicas se toman sobre la base de las pruebas de laboratorio con un costo de menos de 30% y que esta tendencia se sigue incrementando.⁶⁻⁸ Con estas recomendaciones como base, organismos nacionales generan Normas Oficiales Mexicanas, como por ejemplo la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 “Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabe-

tes Mellitus” las cuales deben ser revisadas y actualizadas periódicamente.⁹⁻¹⁰

La Norma ISO 15189: 2003 fue desarrollada con la meta de establecer requisitos para acreditar el Sistema de Gestión de Calidad y la Competencia Técnica de los Laboratorios Clínicos en todo el mundo, abarcando desde la etapa pre hasta la post examen. Desde el punto de vista médico, lo más sobresaliente de la nueva norma es la necesidad de que los laboratorios generen resultados médicamente relevantes, por lo que se recomienda que los profesionales del laboratorio, además de vigilar la confiabilidad de los estudios, nos involucremos más en la adecuada utilización e indicación de las pruebas y en la correcta interpretación y utilización de los resultados.¹¹⁻¹⁸

La relevancia médica depende en principio de la decisión de utilizar el laboratorio clínico, de qué prueba se va a realizar, quién la indica, por qué y para qué se lleva a cabo, quién, dónde y cómo se efectúa, con qué sistema analítico se lleva a cabo, quién la controla y, sobre todo, qué se hace con los resultados. Cuando las pruebas se realizan en condiciones adecuadas, en un laboratorio con programas establecidos de control donde se aplican indicadores de calidad, re-

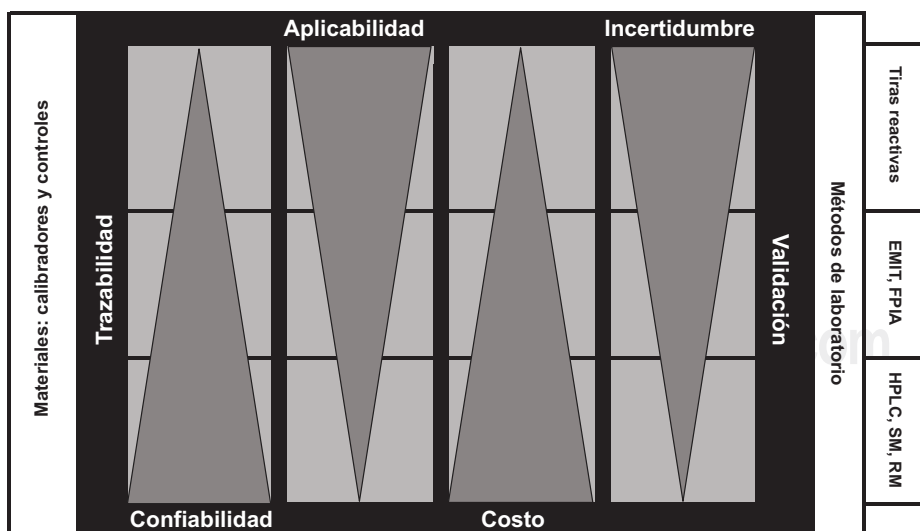


Figura 1. Magnitud relativa de la confiabilidad/incertidumbre y de la aplicabilidad/costo, dependientes de la metodología que se utiliza en el laboratorio de referencia, el laboratorio de investigación y desarrollo y el laboratorio clínico.

sulta factible evaluar la relevancia de los resultados a través de la medición simultánea de la variabilidad biológica y de la variabilidad analítica. La aplicación metódica de los indicadores es fac-

tible en todas y cada una de las pruebas, conforme una programación adecuada de las fórmulas en sistemas de cómputo convencionales, partiendo de elementos simples como son el nombre

Cuadro I. Cadena de trazabilidad al método de referencia para colesterol sérico y Hba1c como ejemplos de mensurandos tipo A y B respectivamente.

Trazabilidad		Tipo A	Tipo B	Entidad	
	Mesurando	Analitos	Colesterol sérico mg/dL Colesterol esterasa	Hemoglobina glicosilada HbA1c en sangre % HPLC y otros métodos alternativos con certificación del NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program	Laboratorios clínicos
	Método de rutina	Métodos utilizados por los laboratorios clínicos	Suero liofilizado con valores asignados por el fabricante del sistema analítico	Sangre con valores asignados por el fabricante del sistema analítico	
	Calibrador de rutina	Calibrador que utilizan los laboratorios clínicos			
	Método secundario	Método desarrollado por el fabricante del sistema (kit) que utilizará el laboratorio clínico	Colesterol esterasa	HPLC y otros métodos alternativos con certificación del NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program	Laboratorios de investigación y desarrollo y calibración de los fabricantes de sistemas analíticos
	Calibrador secundario	Calibrador seleccionado por el fabricante para desarrollar el sistema (kit) que utilizará el laboratorio clínico en el trabajo de rutina	Suero humano congelado	Sangre total hemolizada	
	Método primario	Procedimiento certificado para medir el valor del mensurando en el que se establece que la trazabilidad e incertidumbre cuentan con un nivel de confianza adecuado	Método Abell Kendal CDC Atlanta USA	HPLC y otros métodos alternativos con certificación del NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program	INM: Instituto Nacional de Metrología LRA: Laboratorio de referencia acreditado
	Calibrador primario	Material cuyo valor de la propiedad es suficientemente homogéneo y bien definido para la atribución de valores al mensurando	Suero humano congelado	Sangre total hemolizada	
	Método de referencia	Procedimiento que será utilizado por el laboratorio de referencia para determinar al mensurando. Tipo A: Moléculas en Sistema Internacional de unidades. Tipo B: Compuestos no trazables	Dilución isotópica espectroscopia de masas	HPLC método desarrollado por la IFCC en el Grupo de Estandarización HbA1c. ERL: Queen Beatrix Hospital de los Países Bajos. Certificado ISO 9001-2000 para fabricantes de material de referencia	CGPM: Conferencia General de Pesas y Medidas. BIPM: Buró Internacional de Pesas y Medidas
	Material de referencia: Patrón	Material cuyo valor de la propiedad es suficientemente homogéneo y bien definido para la evaluación de un método o la atribución de valores al mensurando	NIST SRM 9111 Pureza 99%	HBA1c	
Calibración					

de la prueba, las unidades de medición y los límites de referencia. Posteriormente, se calculan los elementos de la variabilidad biológica y analítica que serán descritos en este trabajo. Con la estimación diaria de los indicadores de incertidumbre se puede lograr un gran impacto en la mejora de la calidad de los resultados de laboratorio, al conocer y, en consecuencia, controlar mejor la variabilidad total.¹⁹⁻³¹

Objetivo

Establecer metas para el control de calidad analítico de las pruebas de laboratorio que se emplean para el diagnóstico y control de la DM desde la perspectiva de la Norma ISO 15189:2003 “Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia de los Laboratorios Clínicos” en la que se enfatiza la importancia de la trazabilidad a los métodos de referencia, además de la medición de la variabilidad biológica y analítica para alcanzar la relevancia médica.

Método

Se revisa la Norma ISO 15189 para ubicar los requisitos. Posteriormente se revisan los fundamentos de trazabilidad al método de referencia, medición de la variabilidad biológica grupal e individual de cada prueba conforme a los criterios de Tonks y Aspen, respectivamente, los cuales son utilizados para establecer metas analíticas hasta el nivel Six Sigma en cada uno de los mesurandos.

Trazabilidad al método de referencia

- Incertidumbre
- Trazabilidad
- Calibración y validación

Medición de la variabilidad

- Variabilidad biológica
- Variabilidad grupal: Tonks
- Variabilidad individual: Aspen



Figura 2. Certificado de trazabilidad al método de referencia HbA1c expedido por NGSP (Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina) a los laboratorios Biorad, fabricantes del Sistema Analítico Micromat II a/c. Observe que la vigencia del documento es anual.

Cuadro II. Elementos que participan en los sistemas analíticos y recomendaciones fundamentales para su manejo apropiado incluyendo patrones, calibradores, controles y muestras biológicas de individuos sanos y enfermos con y sin tratamiento farmacológico.

	Mesurando	Matriz	Otros analitos	Medicamentos
Paciente bajo tratamiento	Alto o bajo	Proteínas anormales	Altos o bajos	Presentes
Paciente bajo tratamiento	Alto o bajo	Proteínas anormales	Altos o bajos	Presentes
Sano	Normal	Proteínas nivel normal	En niveles normales	Ausentes
Control anormal no humano	Múltiples niveles	Proteínas veterinarias	Altos o bajos	Presentes
Control normal humano	I nivel	Proteínas veterinarias	En niveles normales	Ausentes
Control anormal humano	Múltiples niveles	Proteínas humanas	Altos o bajos	Presentes
Control normal humano	I nivel	Proteínas humanas	En niveles normales	Ausentes
Multicalibradores	Múltiples analitos	Acuosa o proteica	Presentes	Presentes
Calibrador de rutina	Múltiples niveles	Acuosa o proteica	Ausentes	Ausentes
Patrón primario	Puro	Acuosa	Ausentes	Ausentes

Recomendaciones fundamentales: 1. No calibre con controles. 2. No controle con calibradores. 3. Prefiera controles certificados de origen humano. 4. Confirme los resultados del sistema analítico con controles diferentes a los del fabricante: «Tercera opinión». 5. Recuerde que los valores asignados (VA) por el fabricante cambian con el tiempo. 6. Los datos más importantes son los valores encontrados (VE) en tiempo real: global y grupo de trabajo. 7. Participe en esquemas de evaluación externa de la calidad, reconocidos conforme a ILAC GI3:2000.

Establecimiento de metas

- Variabilidad analítica: Six Sigma

8

Resultados

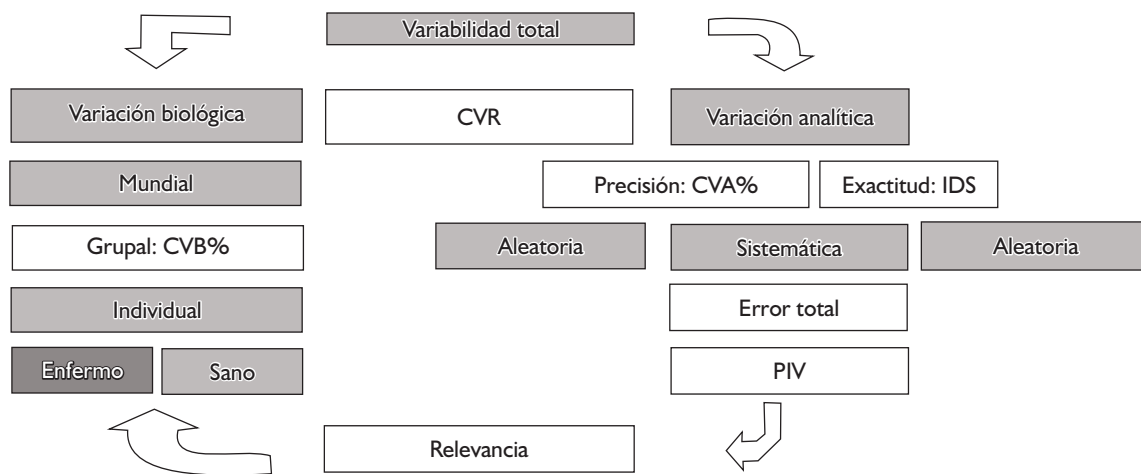
Conforme a la Norma ISO 15189:2003 “Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia de los Laboratorios Clínicos” se enfatiza la importancia de la trazabilidad a los métodos de referencia, la incertidumbre y la variabilidad biológica en los siguientes puntos:

4.4.1. La revisión debe abarcar los resultados de la participación en programas externos de aseguramiento de la calidad, empleando muestras de valor conocidas para determinar la incertidumbre de las mediciones.....5.5.3. La documentación debe incluir la incertidumbre de la medición, trazabilidad al método de referencia, los intervalos biológicos de la medición.....
...5.6.2. El laboratorio debe determinar la incertidumbre de los resultados. Los componentes de la incertidumbre que sean de importancia deben tomarse en cuenta. Fuentes que contribuyen a la

incertidumbre pueden incluir toma de la muestra, referencia, cantidades de entrada, equipo utilizado, condiciones ambientales, condición de la muestra y cambios de operador.....5.6.3. Debe ser diseñado y realizado un programa de calibración de sistemas de medición y de verificación de la veracidad para asegurar que los resultados sean trazables al Sistema Internacional de Unidades (SIU) o por referencia a una constante natural u otra referencia indicada.

Incertidumbre, trazabilidad, calibración y validación

La trazabilidad al método de referencia y la evaluación de la incertidumbre es una responsabilidad de los proveedores de los sistemas de diagnóstico que debe estar caracterizada por una cadena no interrumpida de comparaciones.³¹ La cadena debe tener origen en patrones internacionales de medición conforme al Sistema Internacional de Unidades (SIU). La cadena se lleva a cabo a través de una serie de pasos que incluyen patrones de laboratorios de calibración acreditados a



CVA% = Coeficiente de variación analítica

CVB% = Coeficiente de variación biológica

CVR = Coeficiente de variación relativa = $CVA\%/CVB\%$

IDS: Índice de desviación estándar

PIV = Promedio del índice de variación analítica

Figura 3. Modelo de integración de la variabilidad total, variabilidad biológica y variabilidad analítica para alcanzar la relevancia médica.

nivel nacional y termina con el valor de un patrón, el cual es fundamental para lograr el resultado de una medición confiable.

El tema de la incertidumbre y de la trazabilidad metrológica es complejo y para fines prácticos puede ser explicado de manera más clara en la figura 1.

Puesto que no todas las mediciones que realiza el laboratorio clínico son trazables al SIU, para la medición de la trazabilidad y de la incertidumbre se considera que existen dos tipos de mesurandos:

- **Tipo A.** Mediciones que emplean materiales de referencia certificados, cuyos resultados se expresan en las unidades correspondientes del SIU. Este tipo sólo se aplica donde se miden elementos o compuestos químicos de composición definida.
- **Tipo B.** Mediciones que no se expresan en unidades correspondientes al SIU, ya que no miden elementos o compuestos químicos de composición definida.

En el cuadro 1 se presenta con mayor detalle el proceso continuo de trazabilidad, utilizando el ejemplo del colesterol sérico, que es una molécula pura que puede ser medida con el Sistema Internacional de Unidades, por lo que se le considera como de Tipo A.³²⁻³⁸ Además del caso de la hemoglobina glicosilada, que por ser una molécula compuesta se mide en porcentaje, puede ser considerada como un buen ejemplo de los mesurandos que se clasifican como del Tipo B.³⁹⁻⁷²

En relación a la incertidumbre de la medición, es importante recordar que para cada paso de la cadena de trazabilidad se debe calcular el nivel de incertidumbre de acuerdo a métodos definidos. Cuando un sistema particular de medición queda fuera del alcance de esta norma, el laboratorio del proveedor debe presentar un método validado. En cada uno de los pasos de la cadena, la incertidumbre debe ser declarada de tal manera que pueda calcularse para la cadena completa. Estas incertidumbres deben estar soportadas matemá-

Cuadro III. Glicemia basal en ayuno: diabetes mellitus, variabilidad biológica y control de calidad analítico.

Determinación de la meta analítica Six Sigma para la glicemia basal en ayuno sobre la base de la variabilidad biológica							
Condición	Mín	Media	Máx	Rango	DE	CV%	CVR
Diabetes mellitus	60.0	120.0	180.0	120.0	30.0	25.0	2.250
VB Grupal: Tonks	70.0	90.0	110.0	40.0	10.0	11.1	1.000
VB Individual: Aspen	85.0	90.0	95.0	10.0	5.0	5.6	0.500
Meta analítica: Six Sigma	88.0	90.0	92.0	4.0	1.7	1.9	0.167

CVR = Coeficiente de variación relativo CVR = Variabilidad/Tonks

ticamente y estarán representadas como expandidas, usando un nivel de confianza de aproximadamente 95% y su factor de cobertura correspondiente.

En relación a la trazabilidad de la HbA1c se recomienda consultar el portal de la National Glycohemoglobin Standardization Program en www.ngsp.org donde además de ampliar y profundizar en el tema se puede obtener la lista actualizada de los sistemas analíticos que cuentan con un certificado de trazabilidad actualizado como el que se muestra en la *figura 2*. Cuando un sistema particular de medición queda fuera de esta lista debe ser descartado de manera inmediata de los elegibles, ya que es claro que no cumple con los requisitos internacionales de confiabilidad.

Sistemas analíticos

Conforme a la teoría general, todos los sistemas cuentan con estructuras y procesos bien organizados para obtener un resultado determinado. Los sistemas analíticos de la actualidad incluyen una serie de elementos dentro de los que se incluyen:

1. Analizador
2. Consumibles
3. Instrucciones
4. Calibradores
5. Reactivos
6. Controles

La cadena de trazabilidad, que inicialmente es una responsabilidad del fabricante, continúa de forma progresiva quedando finalmente bajo la responsabilidad de los profesionales del laboratorio clínico, quienes al utilizar los elementos del sistema analítico necesitan comprender sus alcances y limitaciones para poder calibrar y validar los sistemas, lo que en consecuencia los ubica en la posibilidad de brindar un resultado que cumpla los requisitos de confiabilidad, oportunidad y relevancia médica que se muestran en el *cuadro II*.

Relevancia médica

Conforme a la Norma ISO 15189:2003 "Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia de los Laboratorios Clínicos" se menciona a la relevancia médica en los siguientes puntos:

4.1.2. Los servicios del laboratorio clínico, incluyendo los de interpretación apropiada y los de consultoría, deben ser diseñados para satisfacer las necesidades de los pacientes y del personal clínico que es responsable de la atención al paciente.... 9.1.C Se considera la relevancia médica de los exámenes no conformes y cuando sea apropiado se informa al médico solicitante.....4 El laboratorio debe participar en comparaciones interlaboratorios, tales como las que se realizan bajo esquemas de evaluación externa de la calidad. Los programas de evaluación externa de la calidad deberían, tanto como sea posible, proporcionar retos que sean médicamente relevan-

Mesurando		Unidades	Definición	Indicación	Límites de referencia			Variabilidad biológica					
					Mín	X̄	Máx	Rango	Desv. est.	Meta analítica			
										Grupal	Individual	Notas	
1	Glucosa (S) basal	mg/dL	Concentración de glucosa en suero sanguíneo en ayuno	Detección y control de la DM	70.0	90.0	110.0	40.0	10.0	11.1%	5.6%	1.9%	Requiere ayuno de 8 h
2	Glucosa (S) 2 h	mg/dL	Concentración de glucosa en suero sanguíneo post carga 75 h o después de romper el ayuno	Detección y control de la DM	90.0	115.0	140.0	50.0	12.5	10.9%	5.4%	1.8%	La carga controlada es mejor que el desayuno hipercalórico
3	HbA1c (ST)	%	Indicador del control glucémico de 2 a 3 meses previos a la realización de la prueba	Detección y control de la DM	4.0	5.0	6.0	2.0	0.5	10.0%	5.0%	1.7%	Exigir el certificado NGSP. El método cromatográfico es el método de elección
4	Fructosamina (S)	mmol/L	Indicador del control glucémico de 2 a 3 semanas previas a la realización de la prueba	Control de la DM en pacientes con hemoglobopatías	1.2	1.8	2.3	1.1	0.3	15.8%	7.9%	2.6%	Método de elección en pacientes con talasemia SS, SC, CC
5	Creatinina (S)	mg/dL	Marcador inespecífico de la tasa de filtración glomerular dependiente de la masa muscular, edad y sexo	Detección y control de daño glomerular y de funcionamiento renal	0.5	0.9	1.2	0.7	0.2	20.6%	10.3%	3.4%	La depuración de creatinina es un método más sensible
6	Relación BUN/Creatinina	Índice	Proporción de nitrógeno ureico o creatinina en sangre	Detección y control de hiperazoemia: Prerenal > 20 renal < 20	10.0	15.0	20.0	10.0	2.5	16.7%	8.3%	2.8%	Fórmula: BUN/Creatinina
7	Depuración de creatinina	mL/min/1.73 m ²	Cantidad de orina que el riñón aclara de creatinina en sangre por minuto	Detección y control de daño glomerular y de funcionamiento renal	60.0	80.0	100.0	40.0	10.0	12.5%	6.3%	2.1%	Se puede elegir la colección de orina desde 6 hasta 24 h. Calcule superficie corporal m ²
8	Cistatina C (S)	mg/L	Marcador específico de la tasa de filtración glomerular independiente de la masa muscular, edad y sexo	Detección y control de daño glomerular y de funcionamiento renal	0.5	0.8	1.0	0.5	0.1	16.7%	8.3%	2.8%	Este método no requiere de la colección minutada de orina
9	Osmolalidad (S)	mOsm/L	Concentración calculada o medida de osmolales presentes en el suero	Detección y control de desequilibrio hidroelectrolítico: hipertónico > 310 hipotónico < 280	280.0	295.0	310.0	30.0	7.5	2.5%	1.3%	0.4%	Fórmula (Na x 2) + (K) + (BUN/2.8) + (Glucos/18)
10	Brecha aniónica (S)	mEq/L	Concentración calculada de ácidos orgánicos presentes en el suero	Detección y control de desequilibrio ácido-base	15.0	17.5	20.0	5.0	1.3	7.1%	3.6%	1.2%	Fórmula (Na + K) (cl + Hc 0.3)
11	Colesterol total (S)	mg/L	Predicción de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria	Detección y control de daño endotelial, riesgo aterogénico y coronario	150.0	175.0	200.0	50.0	12.5	7.1%	3.6%	1.2%	Requiere ayuno de 8 h
12	Colesterol HDL (S)	mg/L	Predicción de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria	Detección y control de daño endotelial, riesgo aterogénico y coronario	35.0	45.0	55.0	20.0	5.0	11.1%	5.6%	1.9%	Requiere ayuno de 8 h
13	Colesterol LDL (S)	mg/L	Predicción de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria	Detección y control de daño endotelial, riesgo aterogénico y coronario	100.0	114.5	129.0	29.0	7.3	6.3%	3.2%	1.1%	Requiere ayuno de 8 h
14	Índices de riesgo aterogénico	COL/HDL	Predicción de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria	Detección y control de daño endotelial, riesgo aterogénico y coronario	3.0	3.5	4.0	1.0	0.3	7.1%	3.6%	1.2%	Requiere ayuno de 8 h
15	Índices de riesgo aterogénico	LDL/HDL	Predicción de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria	Detección y control de daño endotelial, riesgo aterogénico y coronario	4.0	5.5	7.0	3.0	0.8	13.6%	6.8%	2.3%	Requiere ayuno de 8 h

Cuadro V. Metas analíticas al nivel Six Sigma para pruebas de laboratorio directas y calculadas que se realizan con muestras de orina para el diagnóstico, manejo y control de la diabetes mellitus.

Pruebas de orina	Unidades	Definición	Indicación	Límites de referencia					Variabilidad biológica			Meta analítica Six Sigma	Notas
				Min	X	Máx	Rango	Desv. est.	Grupal Tonks	Individual Aspen			
											Meta		
1	Densidad urinaria DU	Concentración de solutos presentes en la orina	Detección y control de desequilibrio	1.010	1.0	1.025	0.015	0.004	0.4%	0.2%	0.1%	El refractómetro es mejor que la tira reactiva	
2	Osmolalidad (O) mg/dL	Concentración calculada o medida de osmolos presentes en la orina	Detección y control de desequilibrio hidroelectrolítico	400.0	700.0	1000.0	600.0	150.0	21.4%	10.7%	3.6%	Fórmula (DU – 1,000) x 40,000	
3	Glucosa (O) mg/dL	Determinación semicuantitativa de glucosa en orina al azar	Detección y control de hiperglicemia	0.1	25.1	50.0	49.9	12.5	49.8%	24.9%	8.3%	Tamizaje con tira reactiva. Confirmar con método cuantitativo	
4	Glucosa (O) mg/día	Determinación cuantitativa de glucosa en orina de 24 h	Detección y control de hiperglicemia	10.0	70.0	130.0	120.0	30.0	42.9%	21.4%	7.1%	Utilice métodos cuantitativos	
5	Cetonas (O) mg/dL	Determinación semicuantitativa de cuerpos cetónicos en orina	Detección y control de acidosis metabólica	0.1	2.6	5.0	4.9	1.2	48.0%	24.0%	8.0%	Tamizaje con tira reactiva. No es indispensable confirmar con método cuantitativo	
6	Microalbuminuria (O) mg/dL	Microalbuminuria es la evidencia más temprana de neuropatía	Detección y control de daño endotelial, glomerular y de riesgo aterogénico	2.0	11.0	20.0	18.0	4.5	40.9%	20.5%	6.8%	La tira reactiva convencional del EGO no es útil para tamizaje. Se requieren métodos más sensibles y específicos	

tes, que imiten muestras de pacientes y permitan la verificación del proceso completo del examen, incluyendo los procedimientos pre y post examen, desde la indicación de pruebas hasta la interpretación de los resultados.

El tema de la relevancia médica implica ante todo la utilidad de las pruebas de laboratorio, lo cual depende en gran medida de que la prueba esté bien indicada, bien efectuada y bien utilizada. La relevancia médica depende en gran medida de la adecuada integración de la variabilidad biológica con la variabilidad analítica, lo que para fines prácticos puede ser explicado de manera más clara en la figura 3.

Para ilustrar la importancia de la integración de la variabilidad biológica con la variabilidad analítica para establecer las Metas Analíticas de la Glicemia Basal en ayuno medida en mg/dL referimos al lector al cuadro 3 donde se puede observar que la variabilidad biológica grupal, que también denominamos como el "Nivel Tonks" corresponde a $\frac{1}{4}$ del rango normal, lo que equivale a una desviación estándar biológica. El "Nivel Aspen" corresponde a $\frac{1}{2}$ del Nivel Tonks y equivale a la variabilidad biológica individual. Observe que para alcanzar la meta analítica del nivel Six Sigma, es necesario incrementar la precisión seis veces, lo que implica reducir la variabilidad analítica a $\frac{1}{6}$ del Nivel Tonks.

Para evaluar la relación que existe entre la variabilidad biológica (VB) y la variabilidad analítica (VA) se calcula el Coeficiente de Variación Relativo que equivale al cociente VA/VB , el cual dará un resultado < 1.0 conforme a Tonks, < 0.50 de acuerdo a Aspen y < 0.17 cuando se alcance el nivel Six Sigma.

Sobre la base de los resultados obtenidos, se debe exigir que las pruebas para determinar glucosa en suero sean capaces de lograr coeficientes de variación analítico de 1.9 a 5.6% cuando se estén midiendo niveles dentro del rango normal que va de 70 a 110 mg/dL en el Programa Interno de Control de Calidad (PICC), lo que las ubica entre el nivel Six Sigma y el nivel Aspen.

Para el caso de la comparación interlaboratorios dentro del Esquema de Evaluación Externa de la Calidad, es importante que los métodos sean capaces de lograr una precisión interlaboratorios que vaya de 5.6% a 11.1%, lo que las ubica en consecuencia entre el nivel Aspen y el nivel Tonks.

Metas analíticas

El establecimiento de metas analíticas que representen un reto alcanzable es el primer paso en cualquier sistema de control de calidad. El método propuesto para calcular el coeficiente de variación relativo permite establecer las metas de cualquier analito con la única condición de que se cuente con límites de referencia adecuados para la población atendida y se conozca el coeficiente de variación analítico de la prueba.

En los cuadros IV y V se presentan las metas analíticas de las pruebas sanguíneas, séricas y urinarias más utilizadas en el diagnóstico, manejo y control de la diabetes mellitus, incluyendo algunos índices y las fórmulas más conocidas para calcular la osmolalidad, brecha aniónica, riesgo aterogénico, etc.

Discusión

El punto clave para lograr el control confiable y oportuno de la DM se encuentra precisamente en el laboratorio clínico donde es clara la necesidad de contar con metas analíticas para el control de calidad que estén basadas en la variabilidad biológica, ya que la relevancia médica de los resultados depende no sólo de un buen control de calidad analítico, sino sobre todo de la buena selección de la tecnología y de métodos diagnósticos capaces de alcanzar las metas analíticas hasta el nivel Six Sigma.²⁹

A partir de diciembre de 2003, los fabricantes de productos de diagnóstico *in vitro* que deseen comercializar sus productos en el ámbito de la Unión Europea, están obligados a documentar la

trazabilidad de los valores asignados a sus calibradores y a entregar controles confiables. Es de suponer, en consecuencia, que esta política tendrá un impacto global.³⁰

Es responsabilidad de los laboratorios clínicos disponer de la información sobre la trazabilidad de sus mediciones para minimizar su variabilidad analítica y en consecuencia proporcionar un resultado confiable a médicos y pacientes, más que satisfacer tan sólo las necesidades metrológicas.¹¹

El avance en el logro de los indicadores depende en gran medida del establecimiento del nivel real en el que se encuentra cada laboratorio. A partir de ahí se debe buscar la mejora de las buenas prácticas y elevar el nivel de automatización del laboratorio. El logro de las metas analíticas será diferente, dependiendo del nivel en el que se apliquen, de tal manera que los resultados que se obtengan en el Programa Interno de Control de Calidad deben ser incluso mejores que los alcanzados en los Esquemas de Evaluación Externa de Calidad, debido a que, por razones estadísticas, los intervalos de confianza varían en forma inversa al nivel de incertidumbre, dado el número de variables que intervienen en el proceso.

En la actualidad, es cada día más notorio que la calidad no sólo se controla, sino que es resultado de su planeación, organización, desarrollo y mejora continua, por lo que resulta de gran utilidad seguir un método bien definido, paso a paso, como el que a continuación se presenta:

1. Planeación Estratégica de la Calidad QQCDC: ¿Qué, por qué, para qué, quién, cuándo, dónde, cómo y con qué?
2. Determinar la necesidad, comparar y seleccionar el método basado en confiabilidad y aplicabilidad, incluyendo la incertidumbre y la trazabilidad bien documentadas.
3. Adquirir el sistema: analizador, consumibles, calibrador, reactivos y controles de calidad.
4. Capacitación, asesoría y asistencia técnica.

5. Instalación, estandarización y validación del método.

- Calibración: curva con 3 niveles en pares: 2 altos, 2 medios, 2 bajos.
- Validar calibración con 2 controles en zonas de incertidumbre: altos y bajos.
- VCO: variación en condiciones óptimas, serie de 20 datos: media, DS y CV (Ej. = 3%).
- Preparar el gráfico de control: Levey Jennings para 26 días: CV% del VCO x 2 (Ej. = 6%).
- Establecer los límites de la variabilidad biológica conforme al criterio de Tonks.

6. Control de calidad.

- Calcular Exactitud con base en el índice de desviación estándar.
IDS = (valor esperado – valor observado) / DS analítica.
- Calcular precisión: coeficiente de variación relativa (< 1.0).
- Vigilar VCR: variación en condiciones de rutina (Ej. < 6%).
- Calcular el error total con base en la combinación de la precisión y la exactitud.
- Calcular el promedio del índice de varianza con base en el error total.

7. Niveles de control.

8. Diario: Control de la precisión con los controles del fabricante del sistema: 2 niveles.

9. Semanal: exactitud, control semanal con controles independientes: 3 niveles.

10. Mensual: evaluación externa de la calidad. PIV: promedio del índice de varianza calculado sobre la base del error total: alternando controles normales y anormales, los cuales deben ser “ciegos” para el analista.

Establecer metas analíticas alcanzables y retadoras es el primer paso en cualquier sistema de control; es importante reconocer que las metas no sólo pueden ser útiles desde el punto de vista clínico: también pueden utilizarse como herramientas de trabajo por los laboratorios, la inves-

tigación, la industria y las autoridades del sector salud, para reducir el nivel de incertidumbre en el desarrollo, selección y adquisición de métodos diagnósticos, respectivamente.

Referencias

1. Tapia-Conyer R et al. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. México: INNSZ. Secretaría de Salud, 1993.
2. Escobedo-de la Peña J, Rico-Verdín B. Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. *Salud Publica Mex* 1996; 38: 236-242.
3. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C. Cravioto P. *Encuesta Nacional de Salud 2000: La salud de los adultos*. 2a. ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
4. Barquera S. Prevención de la diabetes mellitus: Un problema mundial. *Salud Publica Mex* 2003; 45 (5): 413-414.
5. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with DM, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 809A-F.
6. American DM Association. *Direct and indirect costs of DM in the United States in 1992*. Alexandria, USA: American DM Association, 1993; 27.
7. Gómez López VM et al. Diabetes mellitus e hipertensión arterial. Costos en estudios de laboratorio. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (4): 331-335.
8. González Pier E et al. Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el Sistema de Protección en Salud de México. *Salud Publica Mex* 2007; 49 supl.1: S37-S52.
9. Secretaría de Salud: Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
10. Steinbrook R. Diabetes surveillance in New York state. *NEJM* 2006; 354: 545-554.
11. Norma ISO 15189:2003. Requisitos particulares para la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos.
12. WASPaLM-IFCC. La Acreditación del Laboratorio. Declaración de Política. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53 (3): 174-177.
13. NCCLS. *Development of designated comparison methods for analytes in the clinical laboratory*. Proposed Guideline. NCCLS publication NRSCL6-P2. 2nd ed. Villanova, PA: NCCLS, 1993.
14. Secretaría de Salud: Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997 para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
15. Norma ISO/IEC 43-2:1997. Pruebas de aptitud por comparaciones entre laboratorios - Parte 2: Selección y uso de los esquemas de evaluación externa de la calidad por los cuerpos de la acreditación del laboratorio.
16. Norma ILAC-G13:2000 Requisitos para proveedores de ensayos de aptitud o esquemas de evaluación externa de la calidad.
17. Terrés-Speziale AM. Requisitos para proveedores de esquemas de evaluación externa de la calidad. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53 (1): 3-15.
18. Westgard JO, Groth T. Power function graphs for statistical control rules. *Clin Chem* 1979; 25: 863-869.
19. Bland JM, Altman DD. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 307-310.
20. Westgard JO, Burnett RW. Precision requirements for cost-effective operation of analytical processes. *Clin Chem* 1990; 36: 1629-1632.
21. Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, Feldbruegge DH, Dowd DE et al. Selection of medically useful quality-control procedures for individual tests done in a multitest analytical system. *Clin Chem* 1990; 36: 230-233.
22. Westgard JO. Charts of operating specifications (OPSpecs Charts) for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. *Clin Chem* 1992; 38: 1226-1233.
23. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx Chart) for judging method performance. *Clin Lab Science* 1995; 8: 277-283.
24. Chesher D, Burnett L. Equivalence of critical error calculations and process capability index Cpk. *Clin Chem* 1997; 43: 1100-1101.
25. Westgard JO. *The Decision on Method Performance*. In: *Basic Method Validation*. Madison, USA: Westgard QC, Inc, 1999. p. 125-134.
26. Harry M, Schroeder R. *Six Sigma: The breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations*. New York, USA: Doubleday, 2000.
27. NCCLS. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved guideline. NCCLS document EP5-A2. 2nd ed. Wayne, USA: NCCLS, 2004.
28. Terrés-Speziale AM. Importancia de la variabilidad biológica y de la relevancia médica en ISO 15189. *Rev Mex Patol Clin* 2003; 50 (3): 118-128.
29. Terrés-Speziale AM. Estimación de la incertidumbre y de la variabilidad total en el laboratorio clínico. *Rev Mex Patol Clin* 2007; 53 (4): 185-196.
30. Terrés-Speziale AM. Six Sigma: determinación de metas analíticas con base en la variabilidad biológica y la evolución tecnológica. *Rev Mex Patol Clin* 2007; 54 (1): 28-39.
31. Cuevas J, Ruiz C, Tapia M, Torres C, Valenzuela L. Trazabilidad Metrológica. *Take Control* 2007; 4: 2-6.
32. National Cholesterol Education Program Standardization Panel. Current status of blood cholesterol measurements in clinical laboratories in the United States. *Clin Chem* 1988; 34: 193-201.
33. Westgard JO, Hyltoft Petersen P, Wiebe DA. Laboratory process specifications for assuring the quality in the US National Cholesterol Education Program. *Clin Chem* 1991; 37: 656-661.
34. Wiebe DA, Westgard JO. Cholesterol - a model system to relate medical needs with analytical performance. *Clin Chem* 1993; 39: 1504-1513.
35. Myers GL et al. *Standardization of lipid and lipoprotein measurement*. In: Rifai N, Warnick GR, editors. *Laboratory measurements of lipids, lipoproteins and apolipoproteins*. Washington, USA: AACC Press, 1994. p. 177-205.
36. Fallest-Strobel PC, Olafsdottir E, Wiebe DA, Westgard JO. Comparison of NCEP performance specifications for triglycerides, HDL-, and LCL-cholesterol with operating specifications based on NCEP clinical and analytical goals. *Clin Chem* 1997; 43: 2164-2168.
37. Caudill SP, Smith SJ, Cooper GR, Myers GL. Adequacy of NCEP recommendations for total cholesterol, triglycerides, HDLC and LDLC measurements. *Clin Chem* 1998; 44: 1063-1064.
38. Caudill SP, Cooper GR, Smith SJ, Myers GL. Assessment of current National Cholesterol Education Guidelines for total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol measurements. *Clin Chem* 1998; 44: 1650-1658.

39. Stevens VJ, Fantl WJ, Newman CB, Sims RV, Cerami A, Peterson CM. Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J Clin Invest* 1981; 67: 361-369.
40. Ceriello A, Giugliano D, Dello Russo P, Sgambato S, D'Onofrio F. Increased glycosylated haemoglobin A1c opiate addicts: evidence for a hyperglycaemic effect of morphine. *Diabetologia* 1982; 22: 379.
41. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effect of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1983; 29: 466-469.
42. Goldstein DE, Little RR, England JD et al. Methods for quantitating glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetry. In: Clarke WL, Larner J, Pohl SL, editors. *Methods in DM Research*. New York, USA: John Wiley, 1986. p. 475-504.
43. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM et al. Interlaboratory standardization of glycosylated hemoglobin determinations. *Clin Chem* 1986; 32: 358-360.
44. DCCT Research Group. Feasibility of centralized measurements of glycosylated in the DM control and complications trial: a multicenter study. *Clin Chem* 1987; 33: 2267-2271.
45. Little RR, Wiedmeyer HM, England JD et al. Interlaboratory comparison of glycosylated hemoglobin results: College of American Pathologists (CAP) survey data. *Clin Chem* 1991; 37: 1725-1729.
46. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for prevention of diabetic complications? *Diabetes Care* 1991; 14: 68-72.
47. Bodor G, Little R, Garrett N et al. Standardization of glycosylated hemoglobin determinations in the clinical laboratory: three years experience. *Clin Chem* 1992; 38: 2414-2418.
48. Little RR, Wiedmeyer HM, England JD et al. Interlaboratory standardization of measurements of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1992; 38: 2472-2478.
49. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effects of vitamin C on glycosylation of proteins. *Diabetes* 1992; 41: 167-173.
50. Feichtner M, Ramp J, England B et al. Affinity binding assay of glycosylated hemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin A1c. *Clin Chem* 1992; 38: 2372-2379.
51. DCCT: DM control and complications trial or DCCT. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
52. Weykamp CW, Penders TJ, Frits AJ et al. Effect of calibration on dispersion of glycosylated hemoglobin values as determined by 111 laboratories using 21 methods. *Clin Chem* 1994; 40: 138-144.
53. Weykamp CW, Martina WV, van der Dijs F, Penders TJ, van der Slik W, Muskiet F. Hemoglobins S and C: reference values for glycosylated hemoglobin in heterozygous, double-heterozygotes and homozygous subjects, as established by 13 methods. *Clin Chem Acta* 1994; 231: 161-171.
54. Little R, Mathew AS, Tennill AL, Rohlfing CL, Goldstein DG. Measurement of glycosylated hemoglobin (GHB) in patients with chronic renal failure (CRF): are ion-exchange HPLC results really invalid? (abstract). *Clin Chem* 1997; 43 (1): S136.
55. Hansen KW, Wrlandsen E, Helleberg K, Danielsen H. Uremia and HbA1c. *Diabetes Care* 1997; 20: 1341-1342.
56. Chevenne D, Fonfrede M, Ducrocq R, Chauffert M, Trivin F. Uremia and HbA1c measured by high-performance liquid chromatography. *Diab Care* 1998; 21: 463-464.
57. Blakney G, Higgins TN, Holmes DJ. Comparison of hemoglobin A1c results by two different methods on patients with structural hemoglobin variants. *Clin Biochem* 1998; 31: 619-626.
58. Holbrook I. Measurement of HbA1c by high-performance liquid chromatography in patients with renal failure. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 238-239.
59. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type I diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41: 357-362.
60. Weykamp CW, Miedema K, de Haan T, Doleman C. Carbamylated hemoglobin interference in glycosylated hemoglobin assays. *Clin Chem* 1999; 45: 438-440.
61. Chachou A, Randoux, Millart H, Chanard J, Gillery P. Influence of *in vivo* hemoglobin carbamylation on HbA1c measurements by various methods. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 321-326.
62. Thoma J, Stirn F, Kutter D. Influence of urea on HbA1c-determinations by Menarini HA 8140 and on the difference between immunoturbidimetric and HPLC HbA1c results. *Clin Lab* 2000; 46: 261-268.
63. Frank EL, Moulton L, Little RR, Wiedmeyer HM, Rohlfing C, Roberts WL. Effects of hemoglobin C and S traits on seven glycosylated hemoglobin methods. *Clin Chem* 2000; 46: 864-867.
64. Roberts WL, Frank EL, Moulton L, Papadea C, Noffsinger J, Ou C. Effects of nine hemoglobin variants on five glycosylated hemoglobin methods. *Clin Chem* 2000; 46: 569-572.
65. Musalmah M, Normah J, Mohamad WBW, Salwah ON, Fatah HA, Zahari NAN. Effect of hemoglobin E on glycosylated hemoglobin determinations using different commercial kits. *Med J Malaysia* 2000; 55: 352-356.
66. Higgins TN, Blakney GB, Dayton J. Analytical evaluation of the Bio-Rad Variant II automated HbA1c analyzer. *Clin Biochem* 2001; 34: 361-365.
67. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47: 153-163.
68. DCCT. Analysis of the DCCT glucose profile data. *DM Care* 2002; 25: 275-278.
69. Roberts WL, Barun KD, Brown D, Hanbury CM, Hoyer JD et al. Hemoglobin C and S trait on eight glycosylated hemoglobin methods. *Clin Chem* 2002; 48: 383-385.
70. Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer H, Khanna R et al. Can glycohemoglobin (GHB) be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002; 48: 784-786.
71. Terrés-Speziale AM. Programa nacional de estandarización de glicohemoglobina. *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53 (3): 157-165.
72. Terrés-Speziale A. Confiabilidad y aplicabilidad de los nuevos criterios internacionales para el diagnóstico de DM. *Rev Mex Patol Clin* 2002; 49 (4): 212-220.