

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

***“ANÁLISIS DE LAS CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS
VALIDACIONES PARCIALES DE ANALITOS DE PRUEBA
DE TRIGLICÉRIDOS UTILIZADAS EN LAS PRUEBAS
QUE SE REALIZAN EN EL LABORATORIO DE ANÁLISIS
CLÍNICOS DE LA FACULTAD DE QUÍMICO
FARMACOBIOLOGÍA”***

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

“QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA”

PRESENTA:

AMÉRICA LISBETH ANDRADE MACÍAS

ASESOR :

**MAESTRO EN CIENCIAS FÍSICAS GABINO ESTÉVEZ
DELGADO**

CO-ASESORA:

**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
MARÍA REBECA TINOCO MARTÍNEZ**



Diciembre del 2013.

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE QUÍMICO
FARMACOBIOLOGÍA**

**“ANÁLISIS DE LAS
CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS
VALIDACIONES PARCIALES DE
ANALITOS DE PRUEBA DE
TRIGLICÉRIDOS UTILIZADAS EN
LAS PRUEBAS QUE SE
REALIZAN EN EL
LABORATORIO DE ANÁLISIS
CLÍNICOS DE LA FACULTAD DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGIA”**

TESISTA:

**ANDRADE MACÍAS AMÉRICA
LISBETH**

ASESOR:

**M.C. GABINO ESTÉVEZ
DELGADO**

CO-ASESORA:

**M.C. MARÍA REBECA TINOCO
MARTÍNEZ**

REVISORES:

D.C. RAÚL CORTÉS MARTÍNEZ

**D.C. ROBERTO GUERRA
CORTÉS**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta donde he llegado por las satisfacciones y retos de la vida y el más importante de todos por dejar a mi madre que comparta esta dicha a mi lado.

A mi familia integrada por mi madre Ma. Guadalupe Macías López, hermanos Felipe Andrade Macías, Andrea Macías López, Aurelia Andrade Macías y mi sobrina Jureni Mariselí Chapina Andrade por el apoyo incondicional que me dieron a lo largo de la carrera.

A Claudia Hernández Villaseñor por enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y que solo depende de mí.

A todas la Facultad de Químico Farmacobiología, por su apoyo y colaboración para la realización de esta investigación.

A personal del laboratorio de análisis clínico de la Facultad de Químico Farmacobiología por todo el apoyo durante el tiempo de servicio.

M.C. María Rebeca Tínocho Martínez y M. C. Gabino Estévez Delgado por su asesoría y dirección en el trabajo de investigación.

A mis revisores D.C. Raúl Cortéz Martínez, D.C. Roberto Guerra González, Q. F. B. Oscar Castro Hernández, Q.F.B. Yazmín Cuevas Muñoz, Q.F.B. Judith Ayala García por aceptar ser mi revisores por su tiempo y dedicación.

A Dulce, Luis y Bruno que son buenos compañeros y que me apoyaron y estuvieron conmigo en el camino de este proceso.

A Oscar Antonio Ceballos Urbina por su apoyo incondicional.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes con todo mi respeto le dedico esta tesis en especial a mi madre Ma. Guadalupe Macías López a mis hermanos y a la familia Hernández Villaseñor.

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. EL PRIMER LABORATORIO (4)	7
ILUSTRACIÓN 2. UNO DE LOS PRIMEROS EQUIPOS DE VIDRIO (6).....	8
ILUSTRACIÓN 3. DESARROLLO DEL MÉTODO Y SU VALIDACIÓN (12).....	12
ILUSTRACIÓN 4. ESTRUCTURA DE LOS TRIGLICÉRIDOS (13).....	12
ILUSTRACIÓN 5. SÍNTESIS DE ACIDO FOSFATÍDICO (16).....	13
ILUSTRACIÓN 6. TRASPORTE DE LOS TRIGLICÉRIDOS EN EL ORGANISMO (17)	14
ILUSTRACIÓN 7. . QUILOMICRON (19).....	15
ILUSTRACIÓN 8. DIMENSION RXL MAX PERTENECIENTE AL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICO DE LA FACULTAD DE QFB.....	26
ILUSTRACIÓN 9. MEDIA DE VALOR OBTENIDO Y VALOR ASIGNADO	32
ILUSTRACIÓN 10. CONTROL 1.....	46
ILUSTRACIÓN 11. CONTROL 2.....	48

ÍNDICE DE TABLA

TABLA 1. MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES	30
TABLA 2. CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS	31
TABLA 3. VALORES DE LA MEDIA.....	31
TABLA 4. PORCENTAJE DE ERROR	33
TABLA 5. VALOR ALTO Y VALOR BAJO	33
TABLA 6. ERROR RELATIVO DEL VALOR ALTO	34
TABLA 7. ERROR RELATIVO DEL VALOR BAJO	35
TABLA 8. RECUPERACIÓN DEL VALOR ALTO	35
TABLA 9. RECUPERACIÓN DEL VALOR BAJO	35
TABLA 10. NIVELES DE BLANCOS EN TRIGLICÉRIDOS.....	37
TABLA 11. 20 INTRACORRIDA DE TRIGLICÉRIDOS CONTROL 1	45
TABLA 12. 20 INTRACORRIDA DE TRIGLICÉRIDOS CONTROL 2	46

ÍNDICE

ABREVIATURA.....	0
CAPÍTULO I	1
PREÁMBULO DE LA INVESTIGACIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN	2
1.2 HIPÓTESIS	3
1.3 OBJETIVO	3
1.3.1 Objetivo general.....	4
1.3.2 Objetivo específico.....	4
1.4 VARIABLES	4
1.5 DELIMITACIÓN DEL TEMA	5
CAPÍTULO II	6
INVESTIGACIÓN HISTÓRICA.....	6
2.1 MARCO HISTÓRICO	7
2.2 MARCO TEÓRICO.....	9
2.3 VALIDACIÓN.....	9
2.4 TRIGLICÉRIDOS	12
2.4.1 Síntesis de ácidos fosfatídico	13
2.4.2 Transporte de triglicéridos	13
2.4.3 Los niveles de triglicéridos.....	15
2.4.4 Aspectos que provocan el aumento de triglicéridos.....	15
2.4.5 Epidemiología relacionada con los triglicéridos	17
2.5 MARCO LEGAL, LEYES Y NORMAS PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DEL MÉTODO DE VALIDACIÓN	18
2.5.1 Ley de los institutos nacionales de salud.....	18
2.5.2 Ley general de salud.....	19
2.5.3 Ley federal sobre metrología y normalización	20
2.5.4 Reglamento de la ley federal sobre metrología y normalización.....	21
2.5.5 nom-177-ssai-1998.....	22
2.5.6 nmx-cc9000-imnc-2000	22
2.5.7 nmx-ch-5725-1-imnc-2008.....	23

2.5.8 nmx-ec-15189-imnc-2008	23
2.5.9 nmx-z-055-imnc-2009	23
CAPÍTULO III	25
MARCO EXPERIMENTAL	25
3.1 METODOLOGÍA.....	26
3.1.1 Condiciones ambientales del equipo	27
3.2 MATERIALES.....	27
3.3 PROCEDIMIENTO DEL MÉTODO.....	28
3.3.1 Linealidad	31
3.3.2 Precisión	33
3.3.3 Veracidad.....	34
3.3.4 Sensibilidad	36
3.3.5 Limite de detección	37
3.3.6 Limite de cuantificación.....	38
CAPÍTULO IV	39
ANÁLISIS DE LA CONDICIONES MÍNIMAS DE VALIDACIÓN.....	39
4.1 CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD	40
4.1.2 Criterios de linealidad	40
4.1.3 Criterios de precisión	40
4.1.4 Criterios de veracidad	40
CAPÍTULO V	41
CONCLUSIÓN	41
5.1 CONCLUSIONES.....	42
CAPÍTULO VI.....	43
TRABAJO A FUTURO	43
6.1 TRABAJO A FUTURO	44
ANEXO	45
GLOSARIO	48
BIBLIOGRAFÍA	55

RESUMEN

La validación de un método es determinar mediante evidencias objetivas de que este tiene capacidades de desempeño adecuado para un propósito específico. En el laboratorio de análisis clínico de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo se realizó la validación del método para la determinación y cuantificación de triglicéridos, con el objetivo de obtener la acreditación que otorga la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA). La metodología que se empleó para la validación se tomó de la guía para validación y verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio de análisis clínicos. Se realizaron cálculos para el desempeño de linealidad, precisión, veracidad, límite de detección, límite de cuantificación y sensibilidad, las mediciones se realizaron en el equipo DIMENSION RxL Max™. Los resultados obtenidos fueron: linealidad del método: 0.9917, para el cálculo de la precisión se realizó con los controles de calidad, el nivel 1 y el nivel 2, la precisión en el nivel 1 fue de 124.8 y para el nivel 2 de 29.8, para el criterio de la veracidad, se obtuvo con el cálculo del porcentaje de error relativo y por el porcentaje de recuperación, esto para cada nivel de concentración. Los resultados fueron Porcentaje de error relativo nivel 1: 11.48 %, Nivel 2: -5.67%, porcentaje de recuperación, nivel 1: 88.51%, nivel 2: 105.6%. Para la validación del método se tiene que realizar una comparación de resultados con los que emite el fabricante en sus insertos, sin embargo el fabricante de los reactivos no proporciona resultados de las validaciones de sus métodos empleados, por tanto no se puede realizar una comparación de resultados.

Palabras claves: Entidad Mexicana de Acreditación (EMA), validación, linealidad, precisión, control de calidad, porcentaje error relativo, porcentaje de recuperación, veracidad, insertos.

ABSTRACT

Validation of a method is determined by objective evidence that this has performance capabilities suitable for a specific purpose. In the clinical analysis laboratory of the Faculty of Chemical Pharmacobiology of the Universidad Michoacana de San Nicola's de Hidalgo method validation for the determination and quantification of triglycerides was performed in order to obtain accreditation granted by the Mexican Accreditation Entity (EMA). The methodology used for the validation was taken from the guide to validation and verification of quantitative examination procedures employed by the clinical laboratory. Performing calculations for linearity, precision, accuracy, limit of detection, limit of quantification and sensitivity analyzes, measurements were performed on the computer DIMENSION RxL Max TM. The results were : linearity of the method : 0.9917, for the calculation of accuracy was performed with quality control, level 1 and level 2, the accuracy level 1 was 124.8 and for level 2 29.8, to the criterion of truth, was obtained by calculating the percentage relative error and the percent recovery, this for each concentration level. The results were percentage relative error level 1 : 11.48 %, Level 2: -5.67 %, recovery rate, level 1: 88.51 %, level 2: 105.6 %. For validation of the method has to make a comparison of results with those issued by the manufacturer in their inserts, however the reagent manufacturer does not provide validation results of their methods therefore can not make a comparison of results.

Keywords: Mexican Accreditation Entity (EMA), validation, linearity, precision, quality control, relative error percentage, percentage recovery, accuracy, inserts.

ABREVIATURA

- CAP EL COLEGIO AMERICANO DE PATÓLOGOS
- CENAM CENTRO NACIONAL DE METROLOGÍA
- CHEM CHEMISTRY
- CINVESTAV CENTRO DE INVESTIGACIONES Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
- DOF DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN
- EMA ENTIDAD MEXICANA DE ACREDITACIÓN
- ENEC ENCUESTA NACIONAL DE EMPRESAS CONSTRUCTORAS
- HDL LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD
- IDL LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA
- IMNC INSTITUTO MEXICANO DE NORMALIZACIÓN Y CERTIFICACIÓN
- ISO ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL PARA LA ESTANDARIZACIÓN
- LDL LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD
- LPL LIPOPROTEÍNA LIPASA
- NMX NORMA MEXICANA
- NOM NORMA OFICIAL MEXICANA
- QFB QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA
- SNC SISTEMA NACIONAL DE CALIBRACIÓN
- SSA SECRETARIA DE SALUD Y ASISTENCIA
- UMSNH UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
- VIM VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA
- VLDL LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD

CAPÍTULO I

PREÁMBULO DE LA INVESTIGACIÓN

“Da tu primer paso ahora, no es necesario que veas el camino completo. Solo da el primer paso. El resto irá apareciendo a medida que camines”

Citas Célebres de Luther King

1.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades y la falta de cuidado personal, obligan a la población a realizarse análisis clínicos con el fin de obtener un resultado verídico y confiable de su salud. La validación de un método analítico nos proporciona esa confiabilidad de los resultados, aunado a los procedimientos técnicamente validos por las literaturas científicas o desarrolladas por el propio laboratorio. La química sanguínea es uno de los principales estudios con mayor demanda en los laboratorios de análisis clínicos, el cual consiste de un grupo de exámenes que determinan los niveles químicos de sustancias presentes en nuestro organismo o el desarrollo de un metabolismo del cuerpo, a dicho procedimiento también se le denomina análisis metabólico básico o CHEM, este tipo de estudio es considerado un estudio base para el diagnóstico, por lo que es indispensable la realización de la validación en el equipo de químicas sanguínea (1) .

Los laboratorios de análisis clínicos en el pasado dependían del conocimiento y la habilidad del personal a cargo que contaba con escasos instrumentos para enfrentar cada día el trabajo arduo y los desafíos. Hoy en día los laboratorios de análisis clínicos están basados por los recursos humanos y la tecnología. Las dificultades que enfrentan los laboratorios son principalmente la de su trabajo y producción, estos dependen de como este trabajando el personal y su equipo automatizado, para confirmar el buen funcionamiento es necesario que el laboratorio realice una validación parcial el cual consiste en el desarrollo del método mediante una serie de análisis y resultados estadísticos, en una instalación distinta a quien solicita. (2).

La Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) cuenta con una gran trayectoria en el área de la docencia permitiendo así la incorporación de numerosas carreras y especialidades entre ellas se encuentra la Facultad de Químico Farmacobiología (QFB).

En 1983 el Dr. Moisés García López quien fungía como director de la Facultad de Medicina de la UMSNH, establece un acuerdo con la Facultad de QFB para crear un laboratorio de análisis clínico, el cual tiene como finalidad prestar

servicio de estudios biomédicos de base a la comunidad universitaria y al público en general. Como primera etapa, el laboratorio atendía solamente a los alumnos de nuevo ingreso a la UMSNH. En ese periodo se realizaban los análisis de orina, biometría hemática, grupo sanguíneo, pruebas de embarazo y coproparasitoscopia todo el método de forma manual. Actualmente el Laboratorio cuenta con personal calificado y equipamiento que facilitan el servicio a una demanda cada día mayor (3).

El servicio del laboratorio clínico es parte medular en la toma de decisiones de los servicios médicos para el cuidado de la salud de los pacientes, por ello el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de QFB se somete a métodos de validación, con lo que el laboratorio demuestra su competencia técnica y de organización, asegurando la calidad de los resultados. Para demostrar el cumplimiento con los requisitos sobre estructura y organización, ética e imparcialidad, sistema de gestión de la calidad, personal, equipo, procedimientos técnicos, validación de métodos, calibración, trazabilidad, etc., el laboratorio está en vías de acreditación ante EMA rigiéndose por la norma NMX-EC-15189-IMNC-2008/ISO 15189:2007.

1.2 HIPÓTESIS

El método de medición de triglicéridos utilizados en el equipo Dimensión RxL marca SIEMENS tiene un desempeño satisfactorio de acuerdo a los parámetros utilizados por el proveedor.

1.3 OBJETIVO

Cumplir con los parámetros que plantea la guía de validación y profundizar en cada uno de los pasos que lleva a cabo en el proceso analítico para la obtención de resultados en tiempo y forma aplicando el método de validación.

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a término cada uno de los puntos del método de evaluación cumpliendo con lo estipulado para su resultado final y comprobar la eficacia del método del fabricante.

1.3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar los parámetros de validación con el método obtenido del desempeño del equipo.

1.4 VARIABLES

Son eventos o procesos que provocan una variación significativa al método y son parte importante para determinar si es confiable el resultado.

a) Variables dependientes

- Bilirrubina
- Copa
- Equipo
- Error humano
- Fecha de caducidad
- Glicerol
- Hemolización
- Pipeteo
- Temperatura
- Tiempo de exposición al medio ambiente

b) Variables independientes

- Agitación de la muestra
- Exposición a la luz
- Las puntas

1.5 DELIMITACIÓN DEL TEMA

En la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo dentro de sus instalaciones se resguarda el “LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICO FACULTAD DE Q.F.B” en este recinto se llevó a cabo el método de validación en el equipo Dimensión® RxL Max™, se utilizó como muestra control al calibrador Chem II marca Siemens para triglicéridos.

CAPÍTULO II

INVESTIGACIÓN HISTÓRICA

*“Incluso el pasado puede
modificarse; los
historiadores no paran
de demostrarlo”*

Jean Paul Sartre

2.1 MARCO HISTÓRICO

El laboratorio de análisis clínico a tenido una gran evolución desde sus primeros inicios hasta la actualidad es fundamental para todo químico, tener un laboratorio con los instrumentos más indispensables para la práctica de esta ciencia.

Pierre-Joseph Macquer en 1766 describió en su libreta de química aspectos generales sobre las instalaciones y el diseño de un laboratorio. (4)



Ilustración 1. El primer laboratorio (4)

En 1848 en Londres John Joseph Griffin fue unos de los primeros en comercializar reactivos y equipo para el laboratorio químico (4).

En 1909 se inicia formalmente el primer laboratorio de análisis clínico a cargo del Estudiante de Farmacia Eugenio Garrón en cual carecían de equipo y de personal capacitado (5).

El crecimiento del análisis químico y de la química orgánica en el siglo XIX nos brindó la metodología para el análisis de fluidos biológicos en esos tiempos los materiales disponibles eran de vidrio, lámparas, baños, balanzas, equipo de destilación, etc. (5).



Ilustración 2. Uno de los primeros equipos de vidrio (6)

En el año 1940 se dieron varios acontecimientos para el crecimiento del método y el fácil manejo del equipo como la cromatografía, ultra centrifugación, electroforesis fotometría de llama, refractómetro y la fluorometría.

En 1945 científicos en filadelfia decidieron compartir muestras de pacientes entre ellos para saber si los resultados de cada uno daba en mismo resultado los datos obtenidos fueron sorprendentes dando origen a la investigación interna entre laboratorios. Posteriormente en el año de 1957, se publicó el método automatizado para el análisis colorimétrico por Leonardo Skeggs, dando paso a la era de la automatización de los laboratorios de análisis clínicos. (7)

En 1950 en la década de los 40 Levey y Jennings introdujeron los primeros planteamientos de la necesidad de controlar la calidad en el laboratorio clínico (8).

En el Año 1972 en México se fundó el Real Seminario de Minería, considerado como el primer instituto de investigaciones científica en donde se impartía las primeras clases de química y otras ciencias experimentales, fue el primer instituto dedicado a la ciencia en el continente Americano (9). En la misma

década, en 1979 se dio a conocer el Plan Nacional de Desarrollo el cual nos brinda un sistema de calibración y acreditamiento (10).

En 1980 se expide el decreto presidencial que establece el Sistema Nacional de Calibración (SNC), el cual permite confirmar la necesidad de la operación de un laboratorio nacional primario de mediciones con la finalidad de servir de referencia a los laboratorios de calibración que se integrarían al SNC. Consecuencia de lo anterior, en 1982 se crea el Laboratorio Nacional de metrología en el CINVESTAV como Proyecto CENAM.

La palabra validación surgió por primera vez en 1978 en algunas secciones de las Good Manufacturing Practices (GMP). Sin embargo en el capítulo de definiciones no aparecía. Más tarde en un documento interno de la Food and Drug Administration (FDA) se definía como validación al proceso de fabricación validado que ha sido comprobado, que hace lo que se proponía o intentaba hacer. El concepto de validación, en correlación con la fabricación de medicamentos, cuando la FDA revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas Norma son conocidas Como las GMP2 (Good Manufacturing Practices) o GMP3 (current Good Manufacturing Practices). (10)

2.2 MARCO TEÓRICO

Se estipulara la importancia de la validación los procedimientos y características que deberán cumplir los laboratorios de análisis clínico basándose en el manual “Guía para la validación y las verificaciones de los procedimientos de examen cuantitativo empleados por el laboratorio clínico” aceptado por CENAM y EMA así como una reseña de los parámetros de los triglicéridos y de su importancia en el metabolismo humano.

2.3 VALIDACIÓN

En la actualidad se considera a la validación como una herramienta competente en el mercado, y en muchos lugares la han adoptado como

obligatoria, ya que la mayoría de las decisiones que se toman, están fundamentadas por un método analítico. Por esta misma razón surgió el interés de los laboratorios en demostrar su eficacia por un método analítico.

Las actividades de calidad junto con la validación de métodos permite demostrarles a los laboratorios que sus métodos analíticos proporcionan resultados fiables. El objetivo de la validación es verificar, documentar y demostrar que el método del laboratorio es adecuado y cumple con las especificaciones establecidas por el paciente. Estas especificaciones son los parámetros de calidad que debe poseer el método para resolver un problema analítico (11).

Los parámetros pueden ser:

- Económicos
- Estadísticos
- Operativos

Se recomienda que las mediciones se deben realizar utilizando el método y equipamiento que han sido probados para un mayor aseguramiento en los resultados de la medición, el personal del laboratorio encargado y calificado para realizar las mediciones analíticas deben comprobar su eficacia en la práctica del método.

Existen organizaciones que se dedican a las mediciones analíticas que tienen procedimientos de control de calidad. Unos de los procedimientos que exigen la validación es un equipo que este calibrado y que cuente con controles para su buen funcionamiento (11).

Existen cuestiones para que se realice un método de validación:

- Cuando el método ya establecido se usa en un equipo, laboratorio y analista diferente
- Cuando en el laboratorio se desarrolla un método nuevo
- Cuando hay indicios que por el tiempo el equipo está presentando ciertas modificaciones

- Demostrar la equivalencia y eficacia entre dos métodos uno nuevo y otro establecido
- Modificaciones en el método del equipo

Para llevar a cabo un método de validación se debe cumplir o verificar parámetro de desempeño:

- Límite de detención
- Límite de cuantificación
- Intervalo de trabajo y ámbito lineal
- Exactitud
- Precisión
- Medición de la incertidumbre
- Sensibilidad
- Robustez
- Recuperación

Cuando se procede a llevar a cabo un método de validación, se debe tomar ciertas recomendaciones para no tener ningún retraso o resultados erróneos, el laboratorio debe estar capacitado o familiarizado con el método. Se recomienda que por lo menos se determine el límite de detección, repetibilidad, reproducibilidad y rango lineal así como la estabilidad de los reactivos.

Todos los laboratorios de análisis clínicos deben someterse a pruebas para comprobar su destreza para llevar a cabo la validación.

Una vez evaluados los puntos de validación, para la trazabilidad documental como evidencia objetiva, es necesario demostrar la validación a través de tres documentos:

- Procedimiento de validación
- Informe de validación

Declaración de la aptitud de que el método cumple con los requisitos del cliente (11)

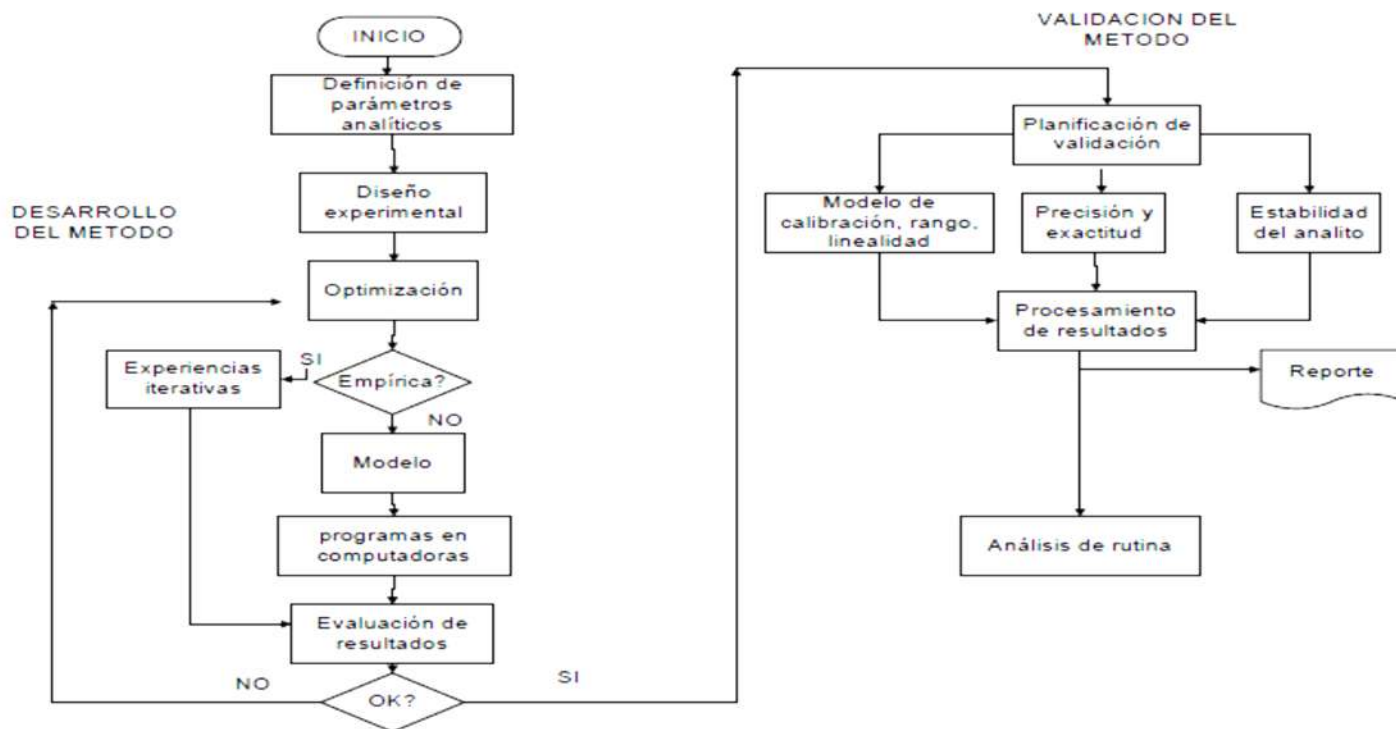


Ilustración 3. Desarrollo del método y su validación (40)

2.4 TRIGLICÉRIDOS

Los triglicéridos son ésteres de alcohol glicerol con tres ácidos grasos (saturados o insaturados) de distinta longitud. La unión de tres ácidos grasos mediante una esterificación produce el triglicérido.

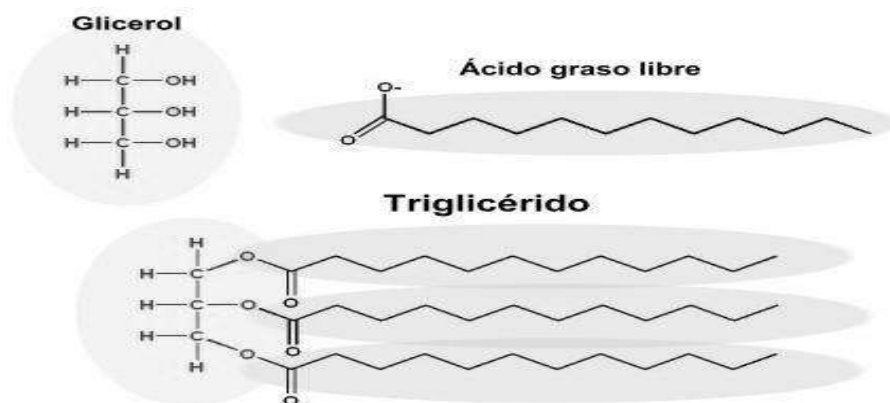


Ilustración 4. Estructura de los triglicéridos (39)

Una vez unidos se almacenan en el tejido adiposo del cuerpo, para su posterior utilización. Al igual que el colesterol, debido a su escasa solubilidad en agua, son transportados en el plasma unido a apolipoproteínas. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos son los quilomicrones (triglicéridos exógenos derivados de la dieta) y las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL (de síntesis hepática). Los triglicéridos forman la mayor parte del peso seco del tejido adiposo (12).

2.4.1 SÍNTESIS DE ÁCIDOS FOSFATÍDICO

La síntesis de triacilglicerol se une por medio de un complejo triacilglicerol sintasa que se encuentra sujeta a la membrana del retículo endoplásmico. El fosfatídico se hidroliza formando diacilglicerol que posteriormente recibe un grupo ácido dando a lugar a un triacilglicerol (13).

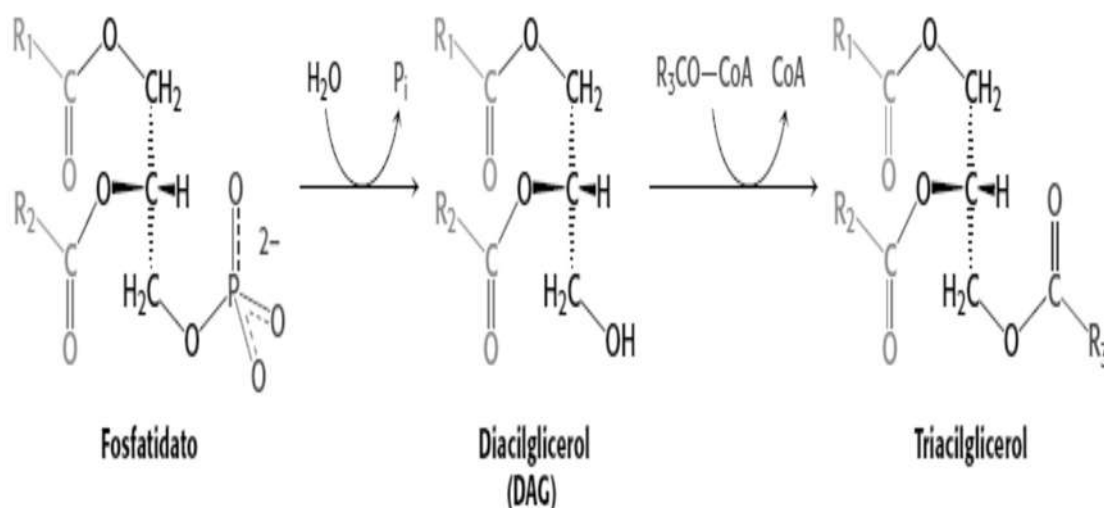


Ilustración 5. Síntesis de ácido fosfatídico (14)

2.4.2 TRANSPORTE DE TRIGLICÉRIDOS

El movimiento de ácidos grasos entre los distintos compartimentos del organismo se produce con gran rapidez en respuesta a diversos estímulos (dieta, actividad física, estrés, edad). Los triglicéridos (uno de los más importantes vehículos para el transporte de ácidos grasos) varían también su concentración en respuesta a estos factores fisiológicos. La digestión de los

triglicéridos provenientes de la dieta se realiza en el Duodeno e íleo proximal. La mayor parte de la digestión tiene lugar por acción de las lipasas intestinales y pancreáticas y de los ácidos biliares. Los triglicéridos son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos y resintetizados en la mucosa intestinal.



Ilustración 6. Transporte de los triglicéridos en el organismo (15)

Posteriormente a la hidrólisis de triglicéridos, elementos restantes de las lipoproteínas como fosfolípidos, ésteres de colesterol y algunas apoproteínas (elementos proteínicos de las lipoproteínas plasmáticas), son transferidos a las moléculas de HDL (lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés) nacientes. Por esta razón la depuración plasmática de partículas ricas en triglicéridos se acompaña, por lo general de formación de moléculas de HDL (16).

En el conducto torácico aparecen las cadenas largas de ácidos grasos que conducen a los triglicéridos en los quilomicrones, mientras que las cadenas cortas y medias de los ácidos grasos se transportan adhiriéndose y VLDL son

transportados por la circulación sanguínea hacia los tejidos del organismo. Los quilomicrones son eliminados (hidrolizados) más rápidamente que VDDL.

En situaciones normales los triglicéridos, son despojados de los ácidos grasos dentro de los quilomicrones a medida que pasan por los tejidos. En dos o tres horas los quilomicrones desaparecen de la sangre por la absorción de hígado (16).

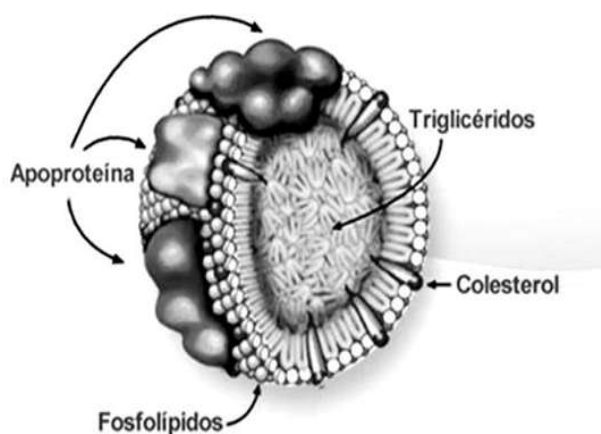


Ilustración 7. . Quilomicron (17)

2.4.3 LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS

Son obtenidos los resultados por el método de extracción sanguínea la cual debe mantenerse en reposo para su coagulación y someterla al centrifugado durante 10 min. Para obtener el suero para su análisis y obtener resultados.

- Menos del 150 mg/dL = Normal
- 150 a 199 mg/dL= Límite elevado
- 200 a 499 mg/dL= Elevado
- 500 mg/dL y superior = Muy elevada (18).

2.4.4 ASPECTOS QUE PROVOCAN EL AUMENTO DE TRIGLICÉRIDOS

La hipertrigliceridemia es el aumento de grasa neutra en plasma puede ser primaria o secundaria. La hipertrigliceridemia hay ciertas duda su influencia

aterógena, pero constituye un factor de riesgo en las enfermedades vasculares especialmente en las mujeres.

La hipertrigliceridemia primaria se presenta en las hiperlipidemias familiares de tipo I, II, III, IV, V en grados variable.

La hipertrigliceridemia secundaria se presenta en la obesidad, en la diabetes sacarina.

- Hiperlipoproteinemia tipo I, IIb, IV y beta.
- Quilomicronemia (Fredickson tipo I y V
- Síndrome nefrótico y nefropatía
- Hipotiroidismo
- Diabetes sacarina mal controlada
- Pancreatitis

Enfermedad del almacenamiento del glucógeno. Infarto al miocardio (la elevación puede persistir durante varios meses). Anemia perniciosa, hipertensión maligna, pancreatitis aguda, síndrome de Down, cirrosis biliar, septicemia.

Los triglicéridos se reducen en la lipoproteinemia alfa-beta congénita, desnutrición e hipotiroidismo (19).

Una cifra de > 500 mg/100 ml indica hipertrigliceridemia en presencia de pancreatitis diagnosticada.

La cifra de >1000 mg/100 ml constituyen un riesgo considerable de la pancreatitis.

La quilomicronemia, aunque se acompañe de pancreatitis, no padece con mayor aterogénesis. En el suero normal de ayuno se observan quilomicrones, sino que constituyen triglicérido sexógenos en el individuo sano después de ingerir una comida grasosa.

2.4.5 EPIDEMIOLOGIA RELACIONADA CON LOS TRIGLICÉRIDOS

La presencia de dislipidemia mixta es mayor en adultos de edad avanzada en México de acuerdo con la ENEC (20).

En México existen con mayor frecuencia la hipertrigliceridemia en su población, en adultos de 20 a 69 años tiene una prevalencia del 24.3% de triglicéridos altos y los jóvenes de 12 y 18 años es de 12%.

Se ha llegado a la conclusión que los hombres de 35 y 36 años, y las mujeres de 45 y 65 años se deben realizar estudios de detección de hipertrigliceridemia debido a riesgos coronarios y más cuando existe sobrepeso u obesidad (21).

La hipertrigliceridemia severa tiene una relación muy estrecha con los Xantomas que son depósitos lipemicos en la piel provocando en el individuo un aspecto desagradable y de molestia, ya que los triglicéridos tienden a obedecer trastornos congénitos (22).

Es recomendable en la actualidad, que las personas de mayor de 20 años se realicen un examen de determinación de perfil lipídico. Si los resultados son favorecedores para el solicitante se le sugiere que repita el estudio cada 5 años (23).

Los estudios son realizados en un laboratorio de análisis clínico los cuales la mayoría han desarrollado y adquirido un conocimiento científico y tecnológico, así como procedimientos para el diagnostico y tratamiento cada vez más exactos. La gran demanda de la población, y el surgimiento de nuevas enfermedades nos exigen el planteamiento de analizar la eficacia de los equipos que se emplea en los laboratorios (24).

La validación es un método que tiene la sustentabilidad de varias organizaciones, científicas reconocidas a nivel mundial. El aseguramiento de la calidad y las buenas prácticas permiten mantenernos en la vanguardia y en la competitividad con laboratorios de renombre.

No todos los laboratorios pueden realizar cualquier clase de estudio, existen exámenes complejos que requieren de la intervención de personal calificado y de equipos automatizados de alto costo. Por ello existen laboratorios de distintos tipos:

- Laboratorios de consultorio. En ellos, el médico, asistido por una enfermera, realiza análisis poco complicados, y los resultados se obtienen al instante.
- Laboratorios de hospital o clínica. Su tamaño es proporcional al número de pacientes atendidos. Efectúan los análisis requeridos en situaciones de emergencia, y aquellos que, dadas la demanda, justifican la adquisición del equipo necesario.
- Laboratorios clínicos independientes. Estos laboratorios ofrecen estudios de rutina y estudios especializados, la mayoría son solicitados por consultorios médicos y hospitales.
- Los dos últimos tipos deben estar sujetos a la norma oficial mexicana NOM-166-SSA1-1997, en que la Secretaría de Salud establece los requisitos que los laboratorios clínicos deben satisfacer en cuanto a organización y funcionamiento; y a la NOM-071-SCFI-2001, en donde la Secretaría de Economía establece los elementos de información comercial que deben cumplir a fin de que el consumidor cuente con una información clara y suficiente para que pueda tomar la decisión más adecuada a sus necesidades (24).

2.5 MARCO LEGAL, LEYES Y NORMAS PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DEL MÉTODO DE VALIDACIÓN

2.5.1 LEY DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

Es una asociación con calidad jurídica y patrimonio propio que depende del Ejecutivo Federal y sectorizado a la Secretaría de Salud que tiene en sus ideales más destacados la investigación científica en el área de la salud la

formación y capacitación de recursos humanos calificados, cuyo terreno de operación abarca todo el país.

DOF 30-05-2012

Artículo 1º.-Tiene por objeto regular la organización y funcionamiento de los Institutos Nacionales de Salud, así como fomentar la investigación, enseñanza y prestación de servicios que se realice en ellos.

Para los efectos de esta ley se entenderá por: Ciencia médica, a la disciplina que, conforme a métodos científicamente aceptados, desarrolla un conocimiento sistematizado que de manera metódica, racional y objetiva tiene el propósito de investigar, describir y explicar el origen de las enfermedades, su prevención, diagnóstico y tratamiento, así como de procurar la rehabilitación del afectado y el mantenimiento y protección de la salud de las personas (25).

2.5.2 LEY GENERAL DE SALUD

Es el documento oficial en el que se fundamentan los demás reglamentos para la concesión de servicios, tales como médicos, farmacias, publicidad, salud laboral, es decir en ella vienen de forma general lineamientos que debe seguirse para un buen funcionamiento y regulación de las actividades que se relacionan a la salud, a parte hay leyes específicas para cada área pero que se basan en lo estipulado en la ley general de salud.

DOF 24-04-2013

Artículo 2o.- El derecho a la protección de la salud, tiene las siguientes finalidades: VII. El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud.

Artículo 3o.- De la Ley General de Salud capítulo XXIII nos habla del control sanitario uso, mantenimiento, importación y exportación y disposición final de equipos médicos, agentes de diagnóstico (26).

2.5.3 LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN

El objetivo de esta ley es asegurar al consumidor en términos generales, requiriendo el cumplimiento del mínimo de calidad en los artículos que recibe. En base al anterior, lo hace a través del establecimiento de un proceso claro, uniforme y confiable para la expedición de una norma oficial mexicana.

DOF 09-04-2012.

Artículo 2o. - Tiene por objeto en:

II. En materia de normalización, certificación, acreditamiento y verificación.

Incisos (e, f y g) de la Ley Sobre Metrología y Normalización nos habla de: Coordinar las actividades de normalización, certificación, verificación y laboratorios de prueba de las dependencias de administración pública federal. Establecer el sistema nacional de acreditamiento de organismos de normalización y de certificación, unidades de verificación y de laboratorios de prueba y de calibración; y en general, divulgar las acciones de normalización y demás actividades relacionadas con la materia.

Artículo 30.- El Centro Nacional de Metrología tendrá las siguientes funciones:

IV. Promover y realizar actividades de investigación y desarrollo tecnológico en los diferentes campos de la metrología, así como coadyuvar a la formación de recursos humanos para el mismo objetivo (27).

2.5.4 REGLAMENTO DE LA LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN

Esta Ley regirá en todo el país y sus reglas son de orden público e interés social. Su atención y vigilancia corresponde al Ejecutivo Federal, por conducto de las dependencias de la administración pública federal que tengan competencia en las materias reguladas en este reglamento.

Esta Ley tiene por objeto:

Establecer el Sistema General de Unidades de Medida; Precisar los conceptos fundamentales sobre metrología; Establecer los requisitos para la fabricación, importación, reparación, venta verificación y uso de los instrumentos para medir y los patrones de medida; Establecer la obligatoriedad de la medición en transacciones comerciales y de indicar el contenido neto en los productos envasados; Instituir el Sistema Nacional de Calibración; crear el Centro de Metrología, como organismo de alto nivel técnico en la materia; y Regular, en lo general, las demás materias relativas a la metrología.

DOF 28-11-2012

En los artículos 20, 21 y 22o.- nos menciona que la Secretaría podrá autorizar la trazabilidad hacia patrones nacionales o en su caso a patrones extranjeros que sean confiables a su juicio, atendiendo a las razones que el solicitante exponga.

Para la comprobación de dicha trazabilidad deberá presentarse el documento que avale la calibración realizada por un laboratorio con trazabilidad a un laboratorio primario, ya sea nacional o extranjero y en el primer caso acreditado y aprobado. Los dictámenes de calibración que se presenten deberán contener la información que se establece en las normas oficiales mexicanas y en los lineamientos que para tal efecto dicte la Secretaría, previa opinión de la Comisión Nacional de Normalización Los laboratorios de calibración pertenecientes al Sistema Nacional de Calibración, sólo podrán emitir dictámenes respecto de las mediciones, calibraciones y métodos de prueba establecidos en las normas oficiales mexicanas que efectúen en las

magnitudes, intervalos e incertidumbres para las cuales fueron acreditados. Este hecho deberá hacerse del conocimiento de los usuarios de manera fehaciente. El dictamen del laboratorio de calibración acreditado a que se refiere el artículo 27 de la Ley, que podrá tener la forma de un certificado de calibración, deberá ajustarse a las normas y a los lineamientos internacionales de la materia (28).

Artículo 24o.- El Centro Nacional de Comunicación y Operación de Protección Civil, es la instancia operativa de comunicación, alertamiento, información, apoyo permanente y enlace entre los integrantes del Sistema Nacional, en las tareas de preparación, auxilio y recuperación; asimismo, está encargada de integrar sistemas, equipos, documentos y demás instrumentos que contribuyan a facilitar a los integrantes del Sistema Nacional, la oportuna y adecuada toma de decisiones. La Secretaría por conducto de la Coordinación Nacional, determinará las acciones y medidas necesarias para que este Centro cuente en todo momento con las condiciones, infraestructura e información actualizada, que permitan su óptima operación, en los términos que al efecto se determinen en el Reglamento (29).

2.5.5 NOM-177-SSAI-1998

Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros, autorizados que realicen las pruebas. Al conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.

2.5.6 NMX-CC9000-IMNC-2000

Gestión de calidad, guía para la selección y el uso de normas de aseguramiento de la calidad.

-La norma ISO-9000 garantiza la confiabilidad de que el producto siguió un proceso de elaboración que dan la certeza de la calidad de sí mismo.

2.5.7 NMX-CH-5725-1-IMNC-2008

Esta norma nos habla de los principios generales para evaluar la exactitud (veracidad y precisión) de métodos de medición y resultados, sus aplicaciones y las estimaciones prácticas de diferentes parámetros mediante experimentación. Es exclusiva de los métodos de medición que generan resultados simples dentro de una escala continua de valores, aunque este valor simple pueda provenir de un cálculo realizado a partir de un rango de observaciones.

En términos cuantitativos, se refieren como valores que describen la aptitud de un método de medición para establecer resultados correctos (veracidad) o para producir resultados repetibles (precisión), por lo que se deduce que se está midiendo lo mismo en la misma forma y que el proceso de medición está bajo control.

Se puede emplear a una gran variedad de materiales, incluyendo líquidos, polvos y sólidos, manufacturados o naturales, teniendo siempre presente la posible heterogeneidad inherente a cada material.

2.5.8 NMX-EC-15189-IMNC-2008

Laboratorio clínico – Requisitos particulares para la calidad y la competencia. Nos brinda los parámetros para un buen funcionamiento y calidad de los laboratorios.

2.5.9 NMX-Z-055-IMNC-2009

Vocabulario Internacional de Metrología – Conceptos fundamentales y generales, términos asociados (VIM).

Conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores de las magnitudes indicadas por un instrumento de

medición o un sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o un material de referencia, y los valores correspondientes de la magnitud realizada por los patrones . (30)

CAPÍTULO III

MARCO EXPERIMENTAL

*"NO HAY QUE LLAMAR CIENCIA MÁS QUE
AL CONJUNTO DE FÓRMULAS QUE
SIEMPRE TIENE TANTO ÉXITO. TODO EL
RESTO ES LITERATURA"*

Tutor: — Paül Valery

3.1 METODOLOGÍA

La Universidad Michoana de San Nicolás de Hidalgo cuenta con un laboratorio independiente “LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS FACULTAD DE QFB” que rinde sus servicios en el turno matutino. Los exámenes que se realizan son (Uroanálisis, Coproscopia, Biometría Hemática y Bioquímica Sanguínea) para las necesidades requeridas por el paciente. El laboratorio tiene a su cargo equipos que facilita el rápido manejo de las muestras y la obteniendo los resultados a tiempo. Uno de los equipos de mayor utilidad es el de bioquímica sanguínea el SIEMENS Dimensión® RxL Max™ es un instrumento controlado por microprocesador, integrado / sistema de la química que mide una variedad de analitos, incluyendo las actividades enzimáticas del cuerpo fluidos. También puede procesar alta sensibilidad a base de cromógenos heterogénea inmunoensayos con su módulo HM.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) dio la aceptabilidad para el uso del manual otorgado por el fabricante como un parámetro que cumple Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI / NCCLS).



Ilustración 8. Dimension RxL Max perteneciente al laboratorio de análisis clínico de la facultad de QFB

3.1.1 CONDICIONES AMBIENTALES DEL EQUIPO

Este equipo está sujeto a normas de seguridad cumpliendo con los estándares UL301-1, CSA C22.2 No.1010-1 y EN61010-1 sujetas a las siguientes condiciones ambientales.

- Temperatura: 5°C (41°F) a 40°C (104°F)
- Humedad: Máxima 80% a 31°C a 50% a 40°C
- Altitud: Máxima 2.000m (6.562pies)
- Alimentación de red: 115±10% Vc.a, ó 230±10% Vc.a, 50/60Hz.
- Categoría de sobretensión: Categoría II, conectado a un circuito derivado.
- Grado de contaminación: Grado 2, normal dentro de un laboratorio.

El equipo ha sido verificado de acuerdo con las normas EN55022 Clase A.

El dimensión® RxL Max™ no deberá tener función junto a un equipo ISM que proporcione funcionalmente energía. (31)

Cuando se utiliza un equipo que lleva el proceso de captura, procesamiento, registro, almacenamiento y reporte de las pruebas realizadas en él, debe contar con software que en su configuración asegura la protección de la integridad de los datos, el computador siempre deberá estar en condiciones excelentes y todo el procedimiento llevado a cabo en el equipo deberá llevar un registro.

3.2 MATERIALES

Los materiales que se utilizaron en los diferentes exámenes son los materiales y reactivos que diariamente a utilizado el equipo y su función es el de aminorar el esfuerzo realizando.

Materiales:

- Agua
- Balanza
- Calibradores

- Controles
- Copas
- Dimensión® RxL Max™
- Guantes
- Lentes
- Micro tubos
- Pipetas
- Propipetas
- Reactivo para triglicéridos
- Reactivos
- Reloj
- Segmentos, propios del Dimensión® RxL Max™
- Termómetro

3.3 PROCEDIMIENTO DEL MÉTODO

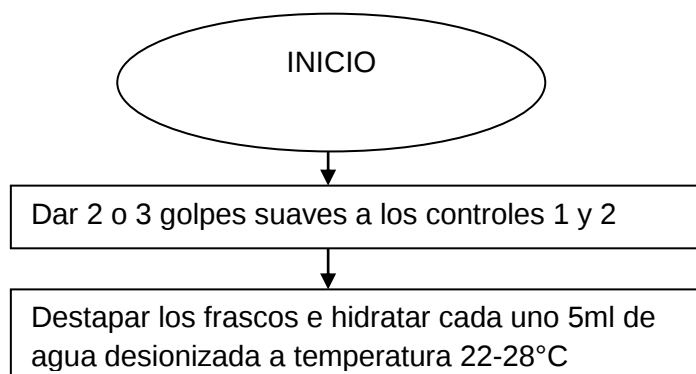
Para poder empezar con el examen de validación el equipo Dimension® RxL Max™ se pone en estado de función, como método de rutina se introducen muestras control alto y bajo, son el productos liofilizados derivados del suero humano.

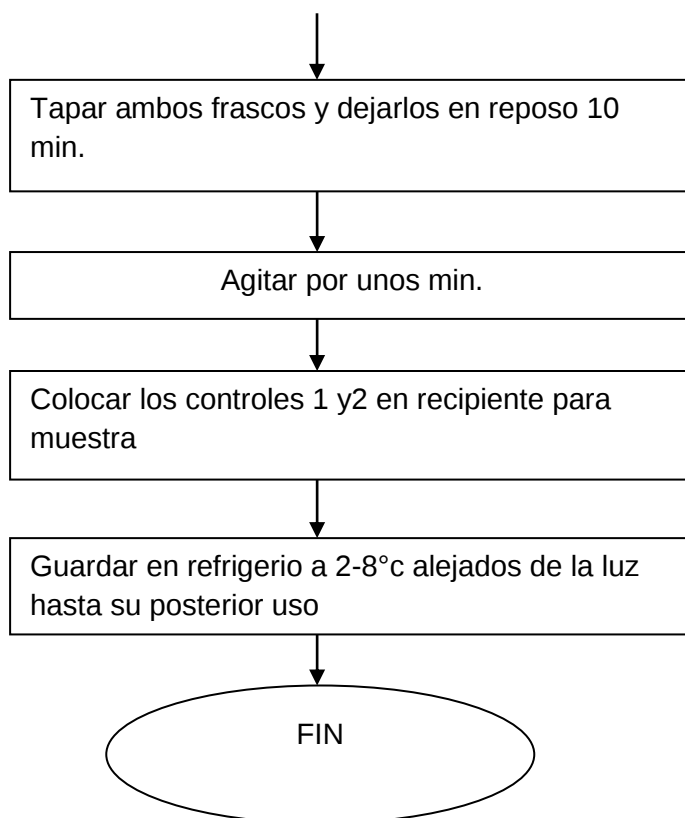
El control alto Monitro® lote 1: LMA13111 con fecha de caducidad 2013-11-30

El control bajo Monitro® lote 2: LMA12112 con fecha de caducidad 2013-11-30

Las muestras control deben estar a temperatura ambiente, se colocara en copa y se registrara en el equipo como suero control 1 y 2, se acomodaran en los segmentos en el orden que fueron registrados, se procede a su análisis, el equipo dará los resultado cerciorando que todo esté en perfecto orden.

Para llevar a cabo su uso antes se tiene que realizar la hidratación:

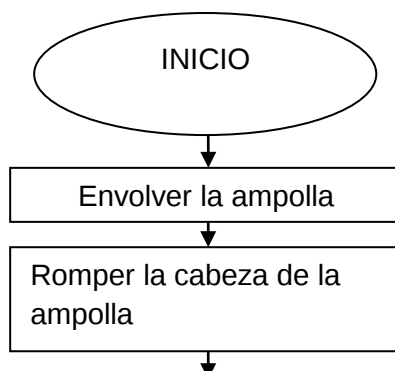


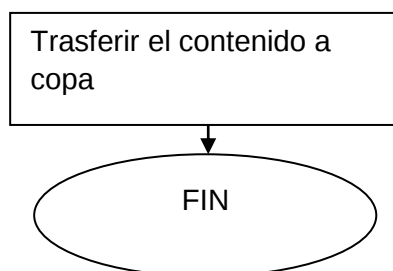


Posteriormente se procede con los parámetros de la validación para ello se utilizara calibrador CHEM II para Triglicéridos como muestra.

El CHEM II es un producto in vitro, se encuentra en solución acuosa de magnesio puro disuelto en una solución diluida de HCl, hidrógeno fosfato (v) de potasio de grado reactivo (KH_2PO_4) y glicerol de grado de reactivo ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$).

Preparación para su uso:





Se utilizaron dos ampollas la del nivel 1 y 3 cada una contiene 1.2 ml de producto, se realizo un procedimiento matemático para obtener las concentraciones de las diluciones y se tomo como niveles a los valores porcentuales de las diluciones:

Tabla 1. Método para la preparación de las diluciones

NÚMERO DE DILUCIÓN	PORCIÓN EN VOLUMEN DEL LA MUESTRA 1	PORCIÓN EN VOLUMEN DE LA MUESTRA 2
1	Usar sin diluir	0
2	3	1
3	2	2
4	1	3
5	0	Usar sin diluir

(M1)= Concentración baja

(M2)= Concentración alta

Se manejaron diferentes porcentajes de dilución (0%,25%,50%,75% y 100%) los cuales extrajeron la concentración del calibrador CHEM II que es una solución acuosa para los 5 niveles. El equipo Dimension ® RxL Max™ se

realizaron 5 pruebas de cada uno de los niveles obteniendo así los siguientes resultados:

Tabla 2. Concentración de triglicéridos

NÚMERO DE DILUCIÓN	% DE DILUCIÓN	RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DE TGL					MEDIA
		1	2	3	4	5	
1	0%	116	116	117	118	116	116.6
2	25%	212	211	211	213	211	211.6
3	50%	309	308	311	307	308	308.6
4	75%	400	400	398	396	396	398
5	100%	493	487	490	492	489	490.2

3.3.1 LINEALIDAD

Se obtuvo la linealidad utilizando los calibradores como concentración conocida en donde el eje de las (Y) son los valores de la media y las de la (X) son los valores asignados.

Tabla 3. Valores de la media

NÚMERO DE DILUCIÓN	VALOR ASIGNADO(X)	VALOR DE LA MEDIA DE LOS CALIBRADORES (Y)
1	120	116.6
2	241.25	211.6
3	302.5	308.6
4	393.75	211.6
5	485	490.2

La gráfica de linealidad es corregida por el método de mínimos cuadrados:

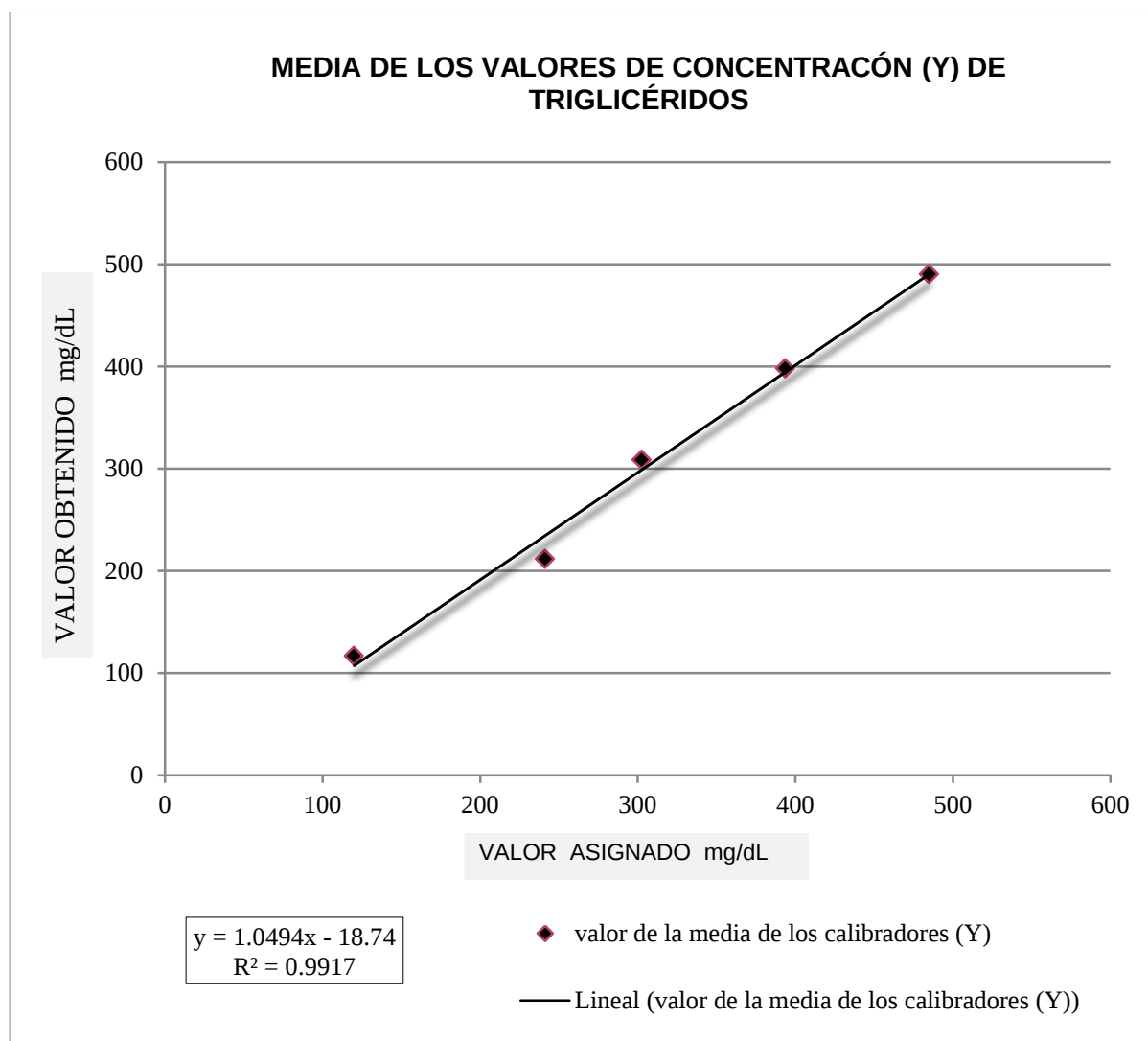


Ilustración 9. Media de valor obtenido y valor asignado

El coeficiente de determinación con valor $r^2 = 0,9984$ indica que la función de calibración es lineal dentro del intervalo evaluado. Para tener mayor validez se deben obtener las desviaciones y para esto se complementa con la tabla 4:

Tabla 4. Porcentaje de error

NUMERO DE DILUCIÓN	MEDIA DE LOS VALORES DE CONCENTRACIÓN (Y)	VALOR TEÓRICO (X)	SESGO (TEÓRICO N)	% ERROR
1	116.6	120	-3.4	-2.83
2	211.6	241.25	-29.65	-12.29
3	308.6	302.5	6.1	2.02
4	398	393.75	4.25	1.08
5	490.2	485	5.2	1.07

3.3.2 PRECISIÓN

Para evaluar la precisión se tomaron los resultados de 20 valores de triglicéridos en 24 horas, se le determino la media, la desviación estándar y el porcentaje de coeficiente de variación:

Tabla 5. Valor Alto y Valor Bajo

NÚMERO DE CONTROLES	TGL (113-141-169 mg/dl)	NÚMERO DE CONTROLES	TGL (22.5-28.2-33.8 mg/dl)
2.1	126	1.1	29
2.2	127	1.2	31
2.3	126	1.3	30
2.4	126	1.4	29
2.5	126	1.5	31
2.6	127	1.6	28
2.7	122	1.7	30
2.8	124	1.8	28
2.9	127	1.9	29
2.10	124	1.10	29
2.11	124	1.11	29
2.12	123	1.12	30
2.13	126	1.13	28

2.14	124
2.15	124
2.16	122
2.17	125
2.18	124
2.19	124
2.20	125
MEDIA	124.8
DE	1.54
CV %	1.24

1.14	30
1.15	31
1.16	30
1.17	31
1.18	31
1.19	31
1.20	31
MEDIA	29.8
DE	1.10
CV %	3.71

3.3.3 VERACIDAD

Para comprobar la veracidad se tomo de las muestras, se toman los criterios de aceptación, para ello se evaluó:

Valoración de un material de referencia certificado

- Cálculo del error relativo
- Valoración por el cálculo de porcentaje de recuperación

Calculo del porcentaje de error relativo:

$$\% \text{ de error relativo} = \frac{\text{Valor real} - \text{Valor de la medición}}{\text{Valor real}} \times 100$$

Tabla 6. Error relativo del valor alto

DETERMINACIÓN DEL ERROR RELATIVO DEL VALOR ALTO	RESULTADOS
%Error Relativo=(Valor real - Valor media)/Valor real x 100	
Se sustituye los valores de la fórmula: % de error relativo =(141-124.8)/141 x100	
	11.48

Tabla 7. Error relativo del valor bajo

DETERMINACIÓN DEL ERROR RELATIVO DEL VALOR BAJO	RESULTADO
%Error Relativo=(Valor real - Valor media)/Valor real x 100	
Se sustituye los valores de la fórmula:	-5.67
% de error relativo = (28.2-29.8)/28.2 x100	

Para la aceptabilidad el valor tiene que ser menor o igual al del fabricante.

Cálculo del porcentaje de recuperación:

$$\% \text{ recuperación} = \frac{\text{Valor obtenido}}{\text{Valor de referencia}} \times 100$$

Tabla 8. Recuperación del valor alto

DETERMINACIÓN DEL % DE RECUPERACIÓN DEL VALOR ALTO	RESULTADOS
% de Recuperación =(Valor obtenido/Valor verdadero) x 100	
Se sustituye los valores de la fórmula:	88.51
% de Recuperación =(124.8/141) x100	

Tabla 9. Recuperación del valor bajo

DETERMINACIÓN DEL % DE RECUPERACIÓN DEL VALOR BAJO	RESULTADO
% de Recuperación=(Valor obtenido / Valor verdadero) x 100	
Se sustituye los valores de la formula:	105.67
% de Recuperación=(29.8/28.2) x 100	

Para poder ser aceptados estos términos deberán ser cercanos a 100.

3.3.4 SENSIBILIDAD

Fórmula para ligeras variaciones de concentración:

$$\gamma = \frac{b}{S_m}$$

Donde:

- γ = sensibilidad.
- b = pendiente obtenida desde la regresión lineal del analito.
- S_m = desviación estándar de la muestra.

Sustitución:

γ = sensibilidad

$b = 0.9917$

$S_m = 0.664$

$$\gamma = \frac{0.9917}{0.6640} = 1.49$$

El resultado Final:

La sensibilidad es de 1.49 marcando una ligera variación de concentración.

3.3.5 LIMITE DE DETECCIÓN

La muestra Blanco nos permitió detectar de forma significativa el límite de detección, ver tabla 10:

Los niveles de blanco en triglicéridos:

Tabla 10. Niveles de Blancos en triglicéridos

Niveles	Blancos
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
MEDIA	0
DE	0
CV %	0

Para determinar el límite de detección empleamos la siguiente ecuación:

$$LD = \frac{Y_{bl} + 3 \times S_{bl}}{b}$$

Donde:

- Y_{bl} = señal promedio del blanco

- S_{bl} = desviación promedio del blanco
- b = pendiente obtenida desde la regresión lineal del analito.

Sustituyendo los siguientes valores:

- $Y_{bl} = 0$
- $S_{bl} = 0$
- $b = 0$

$$LD = \frac{0 + 3 \times 0}{0} = 0 \text{ mg/dL}$$

3.3.6 LIMITE DE CUANTIFICACIÓN

El blanco también nos permite obtener el límite de cuantificación, ver tabla 10.

Se empleo la siguiente formula:

$$LC = \frac{Y_{bl} + 10 \times S_{bl}}{b}$$

Sustitución:

$$LC = \frac{0 + 10 \times 0}{0} = 0 \text{ mg/dL}$$

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS DE LA CONDICIONES MÍNIMAS DE VALIDACIÓN

*“Cualquier preocupación sobre
qué está bien y qué está mal
demuestra un estancamiento en
el desarrollo intelectual”*

Citas Célebres de Oscar Wilde

4.1 CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD

4.1.2 CRITERIOS DE LINEALIDAD

El criterio de aceptabilidad para este parámetro establece que la pendiente deseable es de 1 y nuestro resultado para triglicéridos fue de 0.9917. La comparación de los resultados en cuanto al sesgo no pudo efectuarse, debido a que el fabricante no proporciona la información necesaria para llevar a cabo esta.

4.1.3 CRITERIOS DE PRECISIÓN

El resultado obtenido para el parámetros de precisión fue de valor alto de 124.8 y valor bajo de 29.8 el criterio de aceptabilidad indica que el resultado obtenido debe ser igual o menor que el reportado por el fabricante, pero no hay datos de precisión en los insertos de los reactivos por lo tanto no puede realizarse una comparación.

4.1.4 CRITERIOS DE VERACIDAD

Los resultados otorgados para la veracidad se realizan de los métodos de examen cuantitativos, los cuales se llevan a cabo valoraciones:

Por cálculo del error relativo que dieron por resultados en el valor alto 11.48% y bajo -5.67%.

Por cálculo de porcentaje de recuperación en el valor alto 88.51% y bajo 105.67%.

Ambos resultados no pueden ser corroborados ya que el fabricante omitió información importante para el resultado de esta prueba.

CAPÍTULO V CONCLUSIÓN

*“Aprender sin reflexionar es
malgastar energía”*

Cita de Confucio

5.1 CONCLUSIONES

La utilización de un método comercializado para químicas sanguínea con el propósito de dar mayor certeza, confiabilidad en los resultados nos lleva a verificar y cuestionar tal método por lo tanto en este trabajo de investigación se dio a la tarea de evaluar algunos puntos del método del fabricante en base a la “Guía para la validación y las verificaciones de los procedimientos de examen cuantitativo empleados por el laboratorio clínico” evaluado por CENAM y EMA, se trabajo con calibradores de triglicéridos para los parámetros de linealidad, precisión, veracidad, sensibilidad, limite de detención y con cartas control todo el procedimiento y desarrollo del trabajo está fundamentado, todo el procedimiento se llevó a cabo en equipo SIEMENS Dimensión® RxL Max™ obteniendo resultados que no se pueden corroborar con los del fabricante ya que no fueron proporcionados por él, por tal motivo el laboratorio de análisis clínico de la Facultad de Químico Farmacobiología requiere de un equipo y de un método que manifieste una técnica y una corroboración de datos con mayor pulidez, entendimiento y veracidad de su método y resultados .

CAPÍTULO VI TRABAJO A FUTURO

*“La vida sólo puede ser
comprendida mirando hacia
atrás, pero ha de ser vivida
mirando hacia adelante”*

Cita Célebres de Kierkegaard

6.1 TRABAJO A FUTURO

Implementar todos los puntos que estipula la guía para la validación y las verificaciones de los procedimientos de examen cuantitativo empleados por el laboratorio clínico para cada uno de los equipos y métodos implementados en el laboratorio análisis clínico de la Facultad de Químico Farmacobiología. Conseguir la acreditación del laboratorio en base a los trabajos de investigación, validación. Implementar capacitación y métodos nuevos que certifiquen una mayor credibilidad de los resultados. Trabajar para que el laboratorio sea uno de los más innovadores, competitivo y renombrado en todo el estado.

ANEXO

Las cartas control se utilizaron para saber la estabilidad del equipo.

Durante 1 hora y 11 minutos se proceso 1 muestra control de los lote 1 y 2 hasta cumplir 24 horas, obteniendo una intracorrída 20 valores para triglicéridos.

Tabla 11. 20 intracorrída de triglicéridos control 1

Hora	TGL_MEDIDA	TGL	TGL-2SD_GLUC	TGL+2SD_TGL	TGL-3SD_TGL	TGL+3SD_TGL	LIM_INF	LIM_SUP
1	126	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
2	127	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
3	126	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
4	126	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
5	126	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
6	127	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
7	122	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
8	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
9	127	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
10	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
11	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
12	123	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
13	126	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
14	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
15	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
16	122	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
17	125	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
18	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
19	124	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169
20	125	124.80	121.7	127.9	120.2	129.4	113	169

P_TRIGLICÉRIDOS	SD_TRIGLICÉRIDOS
124.8	1.5424

A los 20 valores alto y bajo de triglicéridos se les cálculo la desviación estándar y el coeficiente de variación expresado en % por el programa Microsoft-Excel ingresando al programa las fórmulas.

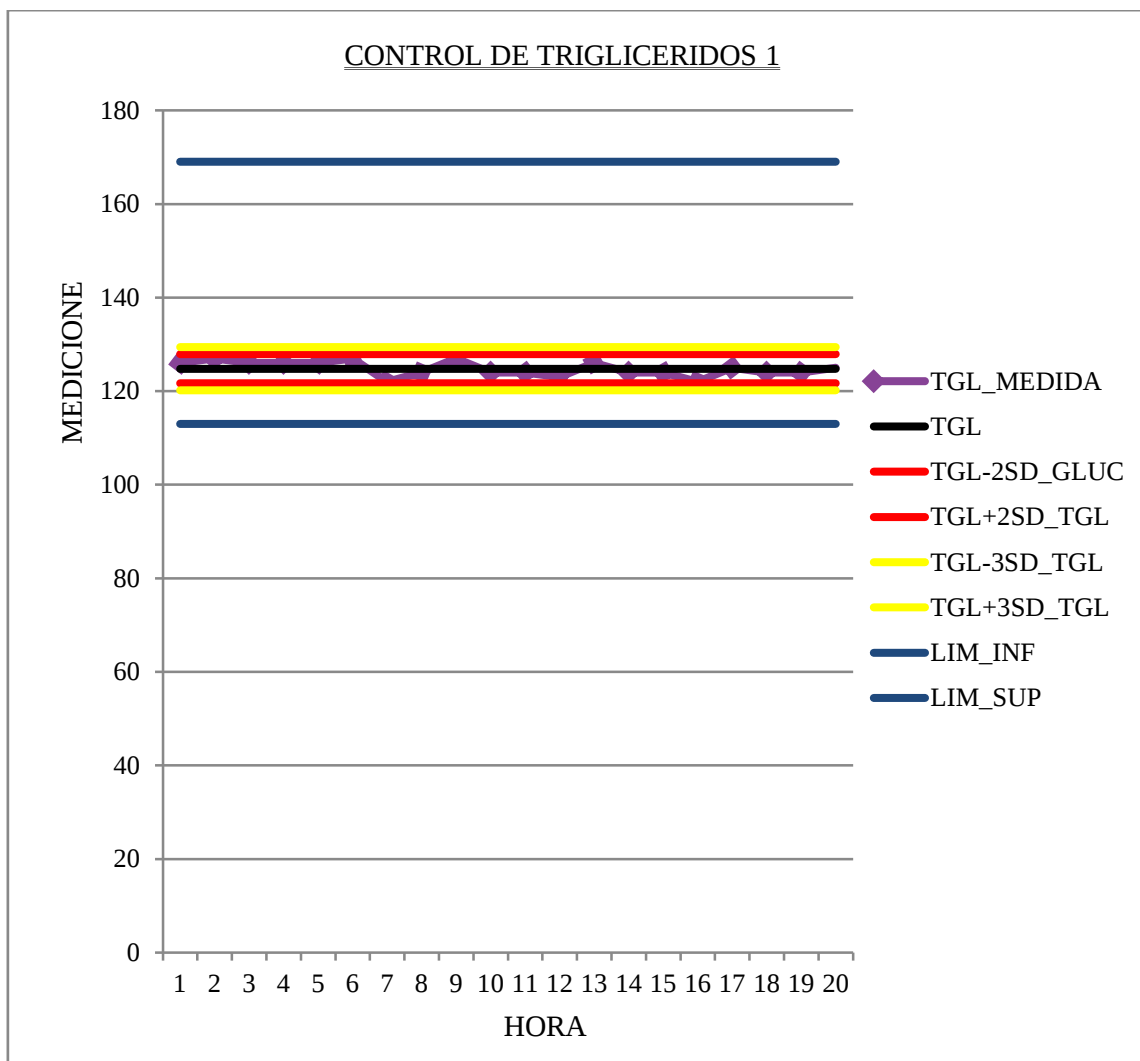


Ilustración 10. Control 1

Tabla 12. 20 intracorrída de triglicéridos control 2

HORA	TGL_MEDIDA	TGL	TGL-2SD_TGL	TGL+2SD_TGL	TGL-3SD_TGL	TGL+3SD_TGL	LIM_INF	LIM_SUP
1	29	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
2	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
3	30	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
4	29	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
5	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
6	28	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
7	30	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
8	28	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
9	29	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8

10	29	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
11	29	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
12	30	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
13	28	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
14	30	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
15	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
16	30	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
17	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
18	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
19	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8
20	31	29.80	27.6	32.0	26.5	33.1	22.5	33.8

P_TRIGLICÉRIDOS	SD_TRIGLICÉRIDOS
29.80	1.105

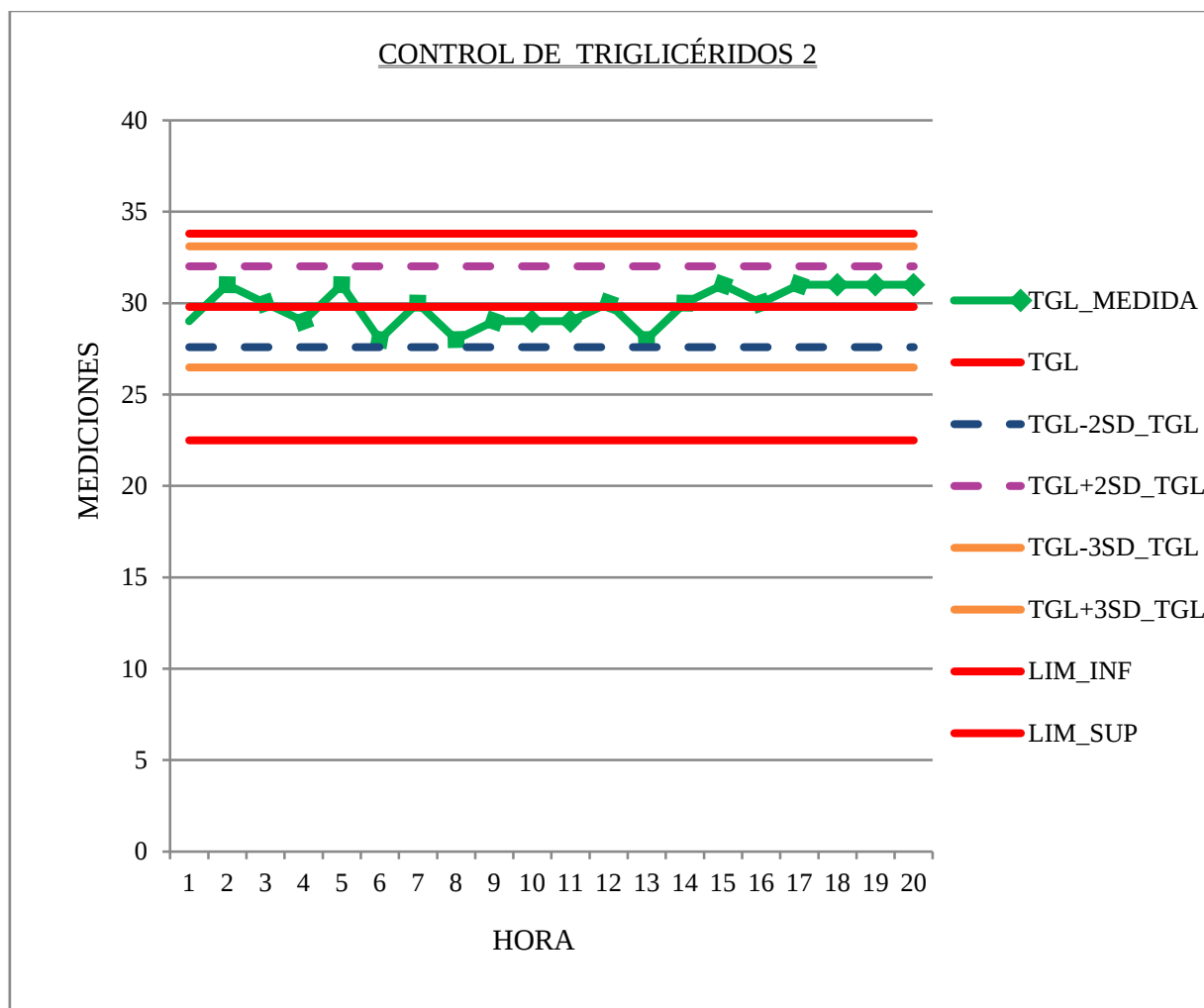


Ilustración 11. Control 2

GLOSARIO

ALBUMINA: La albúmina es una proteína producida por el hígado. El examen de albúmina en suero mide la cantidad de esta proteína en la parte líquida y transparente de la sangre.

ANALITO: Es un término utilizado sobre todo en la química analítica, análisis químico, etc., donde hace referencia a una sustancia, la cual puede ser un ion, un elemento, o incluso un compuesto determinado,

BIOMETRÍA HEMÁTICA: En medicina, el hemograma o CSC o biometría hemática es uno de los elementos diagnósticos básicos. Es un cuadro o

fórmula sanguínea en el que se expresan el número, proporción y variaciones de los elementos sanguíneos:

BIOQUÍMICAS SANGUÍNEA: Son un grupo de exámenes de sangre que suministran una imagen general del metabolismo y el equilibrio químico del cuerpo. El metabolismo se refiere a todos los procesos químicos y físicos en el cuerpo que usan energía.

CALIBRACIÓN: La calibración es el proceso de ajustar un instrumento de medición hasta que la medida que se obtenga sea correspondiente con un patrón de referencia con un valor conocido.

CERTIFICACIÓN: Son aquellas organizaciones privadas, que tienen como función evaluar la conformidad y certificar el cumplimiento de una norma de referencia, ya sea del producto, del servicio o del sistema de gestión de una organización.

CIRCULACIÓN PORTAL: El término circulación portal hepática se refiere al flujo de sangre venosa desde los órganos gastrointestinales y del bazo al hígado antes de regresar al corazón. Durante la fase de absorción, la vena porta es enriquecida con sustancias que no se absorben del aparato digestivo.

CIRROSIS BILIAR: Enfermedad inflamatoria en la que está obstruido el flujo de bilis a través de los conductillos hepáticos.

COADYUVAR: Contribuir al logro o realización de una actividad

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN: es el acuerdo a un modelo lineal este debe ser cercano a 1, si es positivo es directamente proporcional y si es negativo inversamente proporcional.

COLORIMÉTRICO: Para identificar compuestos por medio de su color característico. En el caso de las proteínas utilizas indicadores que lo que hacen es reaccionar con la proteína. En pocas palabras, es un método de identificación, basado en el color

CONCENTRACIONES ANALÍTICAS: Se refiere a la composición de una solución o, La normalidad está fundada en un concepto especial de la química analítica.

COPROPARASITOSCOPIA: Es uno de los estudios de laboratorio que se pueden hacer para analizar las heces fecales, en particular este estudio se utiliza para identificar anormalidades correspondientes a infecciones parasitarias.

CROMATOGRAFÍA: Es un método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas, la cual tiene aplicación en todas las ramas de la ciencia.

DIABETES SACARINA: Síndrome orgánico multisistémico que tiene como característica el aumento de los niveles de glucosa en sangre .

DIACILGLICEROL: Es una molécula del espacio intracelular que actúa como mediador de comunicación celular.

DIAGNÓSTICO: Alude, en general, al análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias. Esta determinación se realiza sobre la base de datos y hechos recogidos y ordenados sistemáticamente, que permiten juzgar mejor qué es lo que está pasando.

DISCREPANCIA: Desacuerdo, resultado de la diferencia de opiniones o conductas al compararlas.

ELECTROFORESIS: Es una técnica para la separación de moléculas según la movilidad de estas en un campo eléctrico. La separación puede realizarse sobre la superficie hidratada de un soporte sólido, o bien a través de una matriz porosa, o bien en disolución.

ESTADÍSTICOS: Método matemático para el estudio de los resultados numéricos obtenidos por unas variables cuya variación no puede ser eliminada.

ÉSTERES DE COLESTEROL: Derivado del colesterol al que se ha unido covalentemente un ácido graso, convirtiendo el colesterol en una forma más hidrófoba. Los esteroides de colesterol se almacenan en el hígado o se

transportan en partículas de lipoproteínas secretadas a otros tejidos que utilizan colesterol.

EXACTITUD: Es la diferencia numérica entre el valor promedio de un conjunto de repeticiones y el valor verdadero.

FLUIDOS: Se denomina fluido a un tipo de medio continuo formado por alguna sustancia entre cuyas moléculas hay una fuerza de atracción débil. Los fluidos se caracterizan por cambiar de forma sin que existan fuerzas restitutivas tendentes a recuperar la forma "original.

FLUOROMETRIA: Medida de la fluorescencia que emiten los compuestos cuando se exponen a luz ultravioleta u otras energías radiantes intensas. Se utiliza en Química Analítica.

FOSFATÍDICO: Es un lípido compuesto por un glicerol con sus tres grupos hidroxilo esterificados, dos de ellos por ácidos grasos y el tercero por un grupo fosfato. El grupo fosfato se esterifica a su vez con un alcohol o un amino alcohol.

FOTOMETRÍA DE LLAMA: Se emplea para determinar el sodio y el calcio en una muestra biológica, debemos conseguir que ese sodio, en la forma que este en la muestra, pase a estar en forma de átomo de sodio libre en fase gaseosa. Debe producirse la activación de ese átomo pasando el electrón de valencia del nivel fundamental a niveles excitados, al volver de ese nivel al fundamental emite energía, se trata de cuantificar la intensidad de la energía emitida por los electrones al volver a su nivel fundamental.

HETEROGÉNEA: Es aquel que está formado por dos o más fases. Se reconoce porque se pueden apreciar las distintas partes que componen el sistema, y a su vez se divide en interfaces.

HIPERLIPOPROTEINEMIA: Consiste en una superabundancia de una determinada clase de lipoproteínas plasmáticas.

HIPERTRIGLICERIDEMIA: Se usa para denominar el exceso de concentración sérica de triglicéridos. De este modo una cantidad de triglicéridos superior a 200 mg/dL en sangre es considerada hipertrigliceridemia.

HIPOTIROIDISMO: Es la disminución de los niveles de hormonas tiroideas en el plasma sanguíneo y consecuentemente en el cuerpo, que puede ser asintomática u ocasionar múltiples síntomas y signos de diversa intensidad en todo el organismo. Lo padece el 3 % de la población.

INMUNOENSAYOS: Es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito determinado, que puede ser el anticuerpo.

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN: Concentración promedio de partículas x por porción analítica (en volumen por ejemplo) donde la incertidumbre estándar relativa es igual a un valor especificad.

LÍMITE DE DETECCIÓN: Sería la concentración mínima obtenida a partir de la medida de una muestra (que contiene el analito) que seríamos capaces de discriminar de la concentración obtenida a partir de la medida de un blanco, es decir, de una muestra sin analito presente.

LINEABILIDAD: cumple con el contenido del método de generar resultados que son claramente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.

LIPOPROTEÍNAS: Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos que transportan masivamente las grasas por todo el organismo.

MEDICIÓN DE LA INCERTIDUMBRE: parámetro asociado con el resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al valor a medir.

METODOLOGÍA: Hace referencia al conjunto de procedimientos racionales utilizados para alcanzar una gama de objetivos que rigen en una investigación científica, una exposición doctrinal o tareas que requieran habilidades, conocimientos o cuidados específicos

MICROPROCESADOR: Es el circuito integrado central y más complejo de un sistema informático; a modo de ilustración, se le suele llamar por analogía el «cerebro» de un computador. Es un circuito integrado conformado por millones de componentes electrónicos.

OPERATIVOS: operacional que produce el efecto esperado.

PARÁMETROS: Son propiedades usadas en ingeniería eléctrica, ingeniería electrónica, e ingeniería de sistemas de comunicación y se utilizan para describir el comportamiento eléctrico de redes eléctricas lineales cuando se someten a varios estímulos.

PRECISIÓN: es el nivel de acercamiento en resultados de pruebas que se realizan simultáneamente y en forma separada bajo parámetros acentuados. Es equivalente a la reproducibilidad y está estipulada por el coeficiente de variación.

PROCREACIÓN: Es un proceso biológico que permite la creación de nuevos organismos, siendo una característica común de todas las formas de vida conocidas. Las modalidades básicas de reproducción se agrupan en dos tipos, que reciben los nombres de asexual o vegetativa y de sexual o generativa.

QUILOMICRONEMIA: Es un trastorno que se transmite de padres a hijos, en el cual el cuerpo no descompone las grasas (lípidos) correctamente. Esto hace que las partículas grasas llamadas quilomicrones se acumulen en la sangre.

REFRACTÓMETRO: Método óptico de determinar la velocidad de propagación de la luz en un medio/compuesto/substancia/cuerpo, la cual se relaciona directamente con la densidad de este medio/compuesto/substancia/cuerpo. Para emplear este principio se utiliza la refracción de la luz.

REPRODUCIBILIDAD: nivel de conformidad de resultados de mediciones en un mismo elemento en circunstancias de medición manipuladas.

ROBUSTEZ: es una reacción del elemento para no ser afectado por pequeños cambios deliberados en sus parámetros y generara seguridad durante su uso normal.

SENSIBILIDAD: es una reacción del elemento de respuesta del instrumento como una función de concentración. Generalmente se mide como la pendiente de la curva de calibración. Las curvas generadas en las pruebas de estandarización y en la medición de muestras mostrando su desviación estándar.

SEPTICEMIA: Es la respuesta sistémica del organismo huésped ante una infección, con finalidad eminentemente defensiva. Se conoce como sepsis al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocado por una infección, generalmente grave.

SÍNDROME DE DOWN: El síndrome de Down es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, en vez de los dos habituales, por ello se denomina también trisomía del par 21.

TEJIDO ADIPOSO: Es el tejido de origen mesenquimal conformado por la asociación de células que acumulan lípidos en su citoplasma.

TRAZABILIDAD: Es definido por la Organización Internacional para la Estandarización, en su (International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology) Como: La propiedad del resultado de una medida o del valor de un estándar donde éste pueda estar relacionado con referencias.

ULTRA CENTRIFUGACIÓN: Es una centrifugadora optimizada para girar su rotor a velocidades muy elevadas, capaces de generar una aceleración tan alta como de 1 000000 g. Existen dos clases de ultracentrífugas, la de preparado y la analítica.

VALIDACIÓN: Es el proceso para confirmar que el procedimiento analítico utilizado para una prueba en concreto es adecuado para su uso previsto. Los resultados de la validación del método pueden utilizarse para juzgar la calidad,

la fiabilidad y la constancia de los resultados analíticos, se trata de una parte integrante de cualquier buena práctica analítica.

VARIANZA: simboliza una medida de dispersión de una variable circunstancial x perteneciente a su valor deseado. Establece si hay discrepancia entre los promedios de valores analito y numéricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soto Ariel; Ramini Alejandro; Morbon Liliana; Fiorani Veronica. Asociación argentina de la ciencia del suelo. [En línea] [Citado el: 11 de noviembre de 2013.] http://www.suelos.org.ar/adjuntos/validacion_metodos_analiticos.pdf. 1.
2. Camaró, Maria Luisa, y otros. Validación y Verificación analítica de los métodos microbiológicos. España : Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades, 2013. 48. ISBN: 9788461665648.
3. Gutierrez, Q.F.B.Serafin Aguado. Laboratorio de Analisis Clínico de Servicio Extrauniversitario Facultad de Químico Farmacobiología UMSNH. Morelia Mich., 28 de JUNIO de 2013.

4. MAAR, J.H. Lavoisier, História da Química.Primeira Parte: Dos Primórdios a Lavoisier. 2a. Brasil : Florianópolis, 2008.
5. González Pacheco, Carlos Eduardo. Memoria Historica del Laboratorio Clínico. Costa Rica : San Jose, 2010. ISBN.
6. Gutiérrez, Dr. Alberto Gómez. MUSEO DE HISTORIA DE LA MEDICINA. COLOMBIA :
<http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/Academ300408/Museodelahistoria.htm>, 2012.
7. Capeletti Maria Alejandra. Sistema de Garantia de Calidad. [En línea] 8 de JUNIO de 2005. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.]
http://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/pluginfile.php/2798/mod_resource/content/0/8_Sistema_de_Garantia_de_Calidad_protegido_.pdf.
8. Aspectos del aseguramiento de la calidad en los laboratorios de hemostasia. [En línea] MAYO de 2009. [Citado el: 23 de NOVIEMBRE de 2013.]
http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_2_02/hih01202.htm.
9. Breve historia de la Facultad de Ciencias Químicas. [En línea] 25 de MARZO de 1999. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.]
http://www.facultadcienciasquimicas.buap.mx/ligas/acredita/QFB/data/4_0%20Carpeta%20Cero%20caracteristicas%20del%20Programa/Pertinencia/Archivo%20Hist%C3%B3rico%20Universitario_archivos/Breve%20historia%20de%20FCQ%20QFB.pdf.
10. Metrología, MANUAL de Organización del Centro Nacional de. www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla/n144.doc. [En línea] 3 de OCTUBRE de 2003. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.]
11. R.D., DOWALL. The role of laboratory information management systems (LIMS) in analytical method validation. s.l. : Analitrica Chimica, 2005.
12. EE.UU., Triglicéridos.Medline Plus.Biblioteca Nacional de Medicina de. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/triglycerides.html>. [En línea] Heart Protection Study Collaborative Group.MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20;536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial, 2002. [Citado el: 17 de 11 de 2013.]

13. lípidos:, Síntesis de. [En línea] OCTUBRE de 2006. [Citado el: 20 de NOVIEMBRE de 2013.] http://www.ehu.es/biofisica/juanma/stryer/cap_29.pdf.
14. JOHN L.TYMOCZKO, JEREMY M. BERG, LUBERT STRYER. Síntesis de lípidos. http://bcs.whfreeman.com/tymoczko2e/#t_751732_____. [En línea]
15. Reductasa, Estatinas: El Desarrollo de la Enfermedad Cardiovascular y su Tratamiento con Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A. http://www.elmundo.es/medscape/terapeuticas/26/terapeuticas_26_imprimir.html. [En línea] SEPTIEMBRE de 2001.
16. Jaime Fornaguera, Georgina Gomez. BOQUÍMICA. BOQUÍMICA. Costa Rica : UNIVERSIDAD ESTATAL A DISTANCIA.
17. Painel 1 - O que é o colesterol? Estrutura, Origem e Função. <http://painelcolesterol.blogspot.mx/>. [En línea] 25 de JUNIO de 2008.
18. Association, American Heart. Respuesta del Corazon. Puerto Rico : Niveles de triglicéridos, 2012.
19. Dislipidemias. Soca, Pedro Enrique Miguel. 6, Cuba : ACIMED, 2009, Vol. 20. ISSN 1024-9435.
20. Martínez F, Chávez R. Prevalencia y comorbilidad de dislipidemias en el primer nivel de atención. México : Inst Mex Seguro , 2007.
21. S, Villalpando. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from. Mèxico : Salud Publica Mex , 2010.
22. Larissa López Cepeda, * José Alberto Ramos-Garibay,** Donatella Petrocelli Calderón,*** Angélica. www.medigrapha.org.mx. [En línea] 1 de ENERO de 2012. [Citado el: 17 de NOVIEMBRE de 2013.] <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2010/cd101c.pdf>.
23. Manuel Tomás Orgaz Morales, Salomé Hijano Villegas,María Soledad Martínez Llamas ,José López Barba,Jacobo Díaz Portillo. GUÌA DEL PACIENTE CON TRASTORNOS LIPÍDICOS. Ed.de México : MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO , 200.

24. Schonfeld, Carlos. La evaluación de tecnologías en salud como herramienta para la mejora de la gestión del laboratorio. s.l. : Acta Bioquím Clín Latinoam, 2013. ISSN 0325-2957.
25. SALUD, LEY DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE. LEY DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD. [En línea] 30 de MAYO de 2012. [Citado el: 11 de 11 de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/51.pdf>.
26. HURTADO, MIGUEL DE LA MADRID. LEY GENERAL DE SALUD . [En línea] 24 de ABRIL de 2013. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>.
27. GORTARI, CARLOS SALINAS DE. LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN. [En línea] 9 de ABRIL de 2012. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/130.pdf>.
28. NORMALIZACIÓN, REGLAMENTO DE LA LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y. REGLAMENTO DE LA LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN . [En línea] 28 de NOVIEMBRE de 2012. [Citado el: 23 de NOVIEMBRE de 2013.] http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LFMN.pdf.
29. HINOJOSA, FELIPE DE JESÚS CALDERÓN. LEY GENERAL DE PROTECCIÓN CIVIL . [En línea] 6 de JUNIO de 2012. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGPC.pdf>.
30. Norma Mexicana IMNC. Vocabulario Internacional de Metrología-Conceptos fundamentales y generales, términos asociados (VIM). México : Instituto Mexicano Normalización y Certificación, A.C., 2009.
31. Automáticos, Analizadores de Química Clínica. Dimension. Xpand. Plus clinical chemistry system (con y sin H). Argentina : Dimension. Xpand. Plus clinical chemistry system, 2006.
32. Triglicéridos, el enemigo olvidado. Rodríguez, Antonio J. 1, San José, Costa Rica. : Revista Costarricense de Cardiología., 2002, Vol. IV. ISBN: 14094142.
33. Elaboración, Evaluación analítica y planeación de la calidad de un equipo de reactivos para la determinación de glucosa sérica. Brambila, Eduardo. 19, Puebla : Take Control, 2010.

34. Rodeñas, Sofia. Real Academia de Farmacia. [En línea] [Citado el: 16 de Noviembre de 2013.] <http://www.analesranf.com/index.php/discurso/article/viewFile/798/763>.
35. Validación y verificación de métodos de laboratorio aplicados al Banco de Sangre. Baptista, HA, y otros. 1, México : Asociación Mexicana de Medicina Transfisional, A.C., 2009, Vol. II.
36. SALUD, LEY GENERAL DE. LEY GENERAL DE SALUD. [En línea] 24 de 4 de 2013. [Citado el: 11 de 11 de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>.
37. NORMALIZACIÓN, LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y. LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN. [En línea] 9 de ABRIL de 2012. [Citado el: 11 de 11 de 2013.] <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/130.pdf>.
38. [En línea]
39. <http://www.medicinapreventiva.com.ve/laboratorio/trigliceridos.htm>. MEDICINA PREVENTIVA SANTA FE. [En línea] 20 de ENERO de 2013. [Citado el: 22 de NOVIEMBRE de 2013.]
40. The role of laboratory information management systems (LIMS) in analytical method validation. R.D, DOWALL. s.l. : Analitica Chimica, 2009. ISSN.