

## Programa de Evaluación Externa de Calidad: Comparación metodológica para T4 libre

### *Program for External Quality Assurance: Methodologic Comparison for free T4*

► Virginia Alcira Mariani<sup>1\*</sup>, María Ofelia Sola<sup>1\*</sup>

1. Bioquímica. Especialista en Endocrinología

\* Programa de Evaluación Externa de Calidad de la  
Fundación Bioquímica Argentina, Calle 60 N° 537,  
La Plata, Argentina.

## Resumen

Dada la importancia clínica de la Tiroxina libre (T4L), el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) realizó tres encuestas con la participación de aproximadamente 250 laboratorios de todo el país. Se distribuyeron entre los participantes tres lotes de suero comercial liofilizado (BIO-RAD) con diferentes concentraciones de T4L (hg/dL), y se calcularon para cada lote, el promedio de consenso ( $m_C$ ), y su Desviación Estándar consenso (DE<sub>C</sub>), de todos los participantes (n): Lote 1,  $n_1=386$ ,  $m_{C1} \pm DE_{C1} = 0,6 \pm 0,2$ ; lote 2,  $n_2=604$ ,  $m_{C2} \pm DE_{C2} = 1,2 \pm 0,3$ ; lote 3,  $n_3=301$ ,  $m_{C3} \pm DE_{C3} = 3,2 \pm 0,8$ . Los resultados permitieron evaluar y comparar nueve equipos comerciales: Coat-A-Count e IMMULITE de Diagnostic Products Corporation®; IMX y AXSYM de ABBOTT®; ELFA de Bio-Merieux®; ELECSYS-1010 y 2010 de ROCHE®; ACS-180 de BAYER® y ACCESS de BECKMAN®. Se evaluó 1) Coeficiente de Variación interlaboratorial ( $CV_K$ ) de cada grupo de laboratorios que utiliza la misma marca comercial, 2) Desvío Relativo Porcentual de todos (DRPt): grado de alejamiento del valor informado por el laboratorio respecto a la  $m_C$ . 3) Desvío Relativo Porcentual de cada grupo de laboratorios que utiliza la misma marca comercial (DRPr): grado de alejamiento del valor informado respecto a la  $m$  de cada grupo comercial. El PEEC considera aceptable  $DRP \leq 9,9\%$ . El porcentaje de laboratorios que se acumulan antes de alcanzar la cota de aceptabilidad es de 61,6%. El orden creciente de aceptabilidad fue: 81,6% ELECSYS 2010; 70,8% ELECSYS 1010; 66,7% ACCESS; 64,9% IMX; 61,3% ELFA; 60,0% AXSYM; 57,1% ACS 180; 55,4% IMMULITE y 36,6% Coat-A-Count de DPC. Cuanto mayor sea dicho porcentaje, mayor cantidad de participantes habrá hecho la evaluación analítica en condiciones de aceptabilidad de reconocimiento internacional.

**Palabras clave:** Programa de Evaluación Externa de Calidad \* T4 libre

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

## Summary

Due to the clinical importance in the determination of the free thyroxine (fT4) test the Program for External Quality Assurance (PEEC) of the Fundación Bioquímica Argentina (FBA) carried out three surveys among

250 laboratories. Three lots of lyophilized commercial serum with different degrees of fT4 (hg/dL) were distributed among the participants and for each lot the Consensus average ( $m_c$ ) and the Consensus Standard Deviation ( $SD_c$ ) were calculated for all the participants ( $n$ ): Lots 1,  $n_1=386$ ,  $m_{C1} \pm DS_{C1} = 0.6 \pm 0.2$ ; lot 2,  $n_2=604$ ,  $m_{C2} \pm DS_{C2} = 1.2 \pm 0.3$ ; lot 3,  $n_3=301$ ,  $m_{C3} \pm DS_{C3} = 3.2 \pm 0.8$ . The results allowed us to make the evaluation and comparison of nine commercial kits: Coat-A-Count and IMMULITE of Diagnostic Products Corporation®; IMX and AXSYM of ABBOTT®; ELFA of Bio-Merieux®; ELECSYS-1010 and 2010 of ROCHE®; ACS-180 of BAYER® and ACCESS of BECKMAN®. The following statistical rules were evaluated 1) Variation Coefficient (each laboratory group using the same commercial trade mark) 2) The Percentage of Relative Deviation of all the groups (DRPt) calculated as the difference between the results obtained from each laboratory and the consensus media 3) The Percentage of Relative Deviation of each commercial kit (DRPr) calculated as the difference between the results obtained from each laboratory and the media of each commercial kit. The PEEC accepts  $DRP \leq 9.9\%$ . The percentage of laboratories that are accumulated before reaching the acceptability level is 61.6%. The sequence increasing order of acceptability was 81.6% ELECSYS 2010; 70.8% ELECSYS 1010; 66.7% ACCESS; 64,9% IMX; 61.3% ELFA; 60,0% AXSYM; 57.1% ACS 180; 55.4% IMMULITE and 36.6% Coat-A-Count of DPC. The higher the accumulated percentage, the greater amount of participants will have made the analytical evaluation in conditions of acceptability of international recognition.

**Key words:** Program of External Quality Assurance \* free T4

## Introducción

Las pruebas bioquímicas son necesarias para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades tiroideas. En los últimos años se han producido avances en los instrumentos de medición, se han mejorado la sensibilidad y especificidad de los ensayos, pero todavía se observa variabilidad método a método y susceptibilidad a las interferencias.

Muchos factores pueden afectar la sensibilidad y exactitud diagnóstica y alterar las concentraciones plasmáticas de TSH y de hormonas tiroideas (HT): 1) variabilidad fisiológica intrínseca (1); 2) anomalías genéticas en las proteínas transportadoras (2-5); 3) enfermedades severas no tiroideas (6-10); 4) agentes farmacológicos no tiroideos (por ejemplo: glucocorticoides) (11)(12); betabloqueantes (13); 5) presencia de autoanticuerpos anti-hormonas tiroideas, anti-tiroglobulina (anti-Tg), y anticuerpos heterófilos (14-19).

Para los ensayos tiroideos con fines diagnósticos, los resultados se informan junto con un intervalo de referencia el cual refleja la variabilidad entre individuos. El intervalo de referencia no indica la magnitud de la diferencia que debe existir entre los resultados de dos ensayos seriados en un paciente individual para considerar en él un cambio clínicamente significativo.

Cuando se evalúa la respuesta de un paciente al tratamiento, para que sea clínicamente significativo, la magnitud de las diferencias entre dos resultados debe ser para tiroxina libre = 0,5 ng/mL. Este valor se sugiere teniendo en cuenta la variabilidad analítica junto con las estimaciones de variabilidad biológica inter- e intra-individuales (20-23).

Los programas de evaluación externa permiten comparar el nivel de calidad analítica de los distintos métodos. En todo proceso de medición existen limitaciones dadas por los instrumentos usados, el método de medición y el observador (u observadores) que realizan la medición. Asimismo, el mismo proceso de medición introduce errores o incertezas (24-27).

Uno de los objetivos del PEEC es la evaluación continuada y a largo plazo del error sistemático de los procedimientos de medida como complemento del control interno de la calidad.

## Materiales y Métodos

Se comparan los resultados obtenidos por los participantes que utilizan los equipos comerciales de mayor difusión en este medio en la práctica clínica en tres niveles de concentración de T4L ( $\text{ng/dL}$ ). Se determinó la concentración de T4L por 9 equipos comerciales en tres mezclas de sueros correspondientes a diferentes niveles de concentración de hormona.

Para evaluar el grado de dispersión de los resultados de un grupo de laboratorios que utilizan el mismo equipo comercial, se aplicó el tratamiento estadístico paramétrico. Consistió en la determinación de 1) coeficiente de variación interlaboratorial ( $CV_K$ ), 2) Desvío Relativo Porcentual de todos (DRPt): grado de alejamiento del valor informado por el laboratorio respecto al promedio de consenso ( $m_c$ ) y 3) Desvío Relativo Porcentual (DRPr) grado de alejamiento del valor informado respecto al promedio de cada grupo comercial ( $m_K$ ). El PEEC considera aceptable  $DRP \leq 9,9\%$ .

Se distribuyeron entre los laboratorios participantes viales de un mismo lote de suero comercial liofilizado BIO-RAD. Se utilizaron tres lotes con diferentes concentraciones de T4L.

En la Tabla I se muestran las medias de consenso ( $m_{C1}$ ,  $m_{C2}$  y  $m_{C3}$ ) y los DE de consenso ( $DE_{C1}$ ,  $DE_{C2}$  y  $DE_{C3}$ ) obtenidos, donde se incluyen las respuestas de participantes que utilizan otra metodología y que no conforman cantidades suficientes ( $n < 5$ ) para el correcto tratamiento estadístico ( $n_1$ ,  $n_2$  y  $n_3$ ).

Tabla I. Promedio consenso, desvío estándar consenso y número de participantes de cada lote.

Lote N° 1		Lote N° 2		Lote N° 3	
$m_{C1} \pm DE_{C1}$	$n_1$	$m_{C2} \pm DE_{C2}$	$n_2$	$m_{C3} \pm DE_{C3}$	$n_3$
0,6 ± 0,2	386	1,2 ± 0,3	604	3,2 ± 0,8	301

Las respuestas de los laboratorios permitieron evaluar y comparar resultados de cinco grupos de métodos analíticos: radioinmunoensayo (RIA), enzimoimmunoensayo con micropartículas (MEIA), quimioluminiscencia (QLIA), enzimoimmunoensayo fluorométrico (ELFA) y electroquimioluminiscencia (EQLIA) (Tabla II).

Se analizaron las diferencias de los resultados entre todos los grupos de participantes que utilizan el mismo

equipo comercial para cada uno de los lotes de sueros mediante el análisis de varianza (ANOVA) y se realizaron comparaciones entre todos los grupos usando la prueba de Múltiple Rango con el 95% como límite de menor diferencia significativa (28) (29).

## Resultados

La Tabla III muestra, para cada grupo de laboratorios que utiliza el mismo equipo comercial, el promedio ( $m_K$ ), la desviación estándar ( $DE_K$ ) y el número de participantes ( $n_K$ ) para cada uno de los lotes. En los tres lotes los participantes que utilizan los equipos comerciales EL1, EL2 y ACC obtuvieron promedios más altos.

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran los resultados en los distintos lotes, donde cada grupo de laboratorios que utilizan la misma marca comercial se representa como un rectángulo que corresponde al percentilo 25 y 75 y las barras, al menor y mayor valor informado por los participantes. En todos los lotes, los equipos comerciales que obtuvieron promedios más altos son ACC, EL1 y EL2. También se representa el ANOVA en círculos negros. Cuando dos círculos negros se hallan a la misma altura se indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Tabla II. Equipos comerciales evaluados que fueron utilizados por los participantes.

Nombre del equipo	Marca comercial	Sigla
AXSYM	Abbott®, análogo marcado de dos pasos	AXS
IMX	Abbott®, análogo marcado de dos pasos	IMX
ELFA	Bio-Merieux®, antígeno marcado de un paso	ELF
ELECSYS 1010	Roche®, anticuerpo marcado de dos pasos	EL1
ELECSYS 2010	Roche®, anticuerpo marcado de dos pasos	EL2
ACCESS	Beckman®, análogo marcado de dos pasos	ACC
ACS 180	Bayer®, antígeno marcado de un paso	ACS
IMMULITE	Diagnostic Products Corporation®, análogo marcado de un paso	IMM
DPC-RIE	Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation®, análogo marcado de un paso	DPC

Tabla III. Promedio ( $m_K$ ), desvío estándar ( $DE_K$ ) y número de participantes ( $n_K$ ) por marca comercial obtenidos en cada uno de los lotes.

	Lote 1			Lote 2			Lote 3		
	$m_{K1}$	$DE_{K1}$	$n_{K1}$	$m_{K2}$	$DE_{K2}$	$n_{K2}$	$m_{K3}$	$DE_{K3}$	$n_{K3}$
AXS	0,51	0,08	81	0,92	0,09	98	2,93	0,23	59
IMX	0,54	0,08	32	0,93	0,10	76	2,74	0,31	54
ELF	0,53	0,08	21	1,07	0,07	34	3,19	0,30	24
EL1	0,82	0,07	53	1,68	0,12	64	6,47	0,72	52
EL2	0,79	0,06	31	1,64	0,09	30	5,26	0,55	11
IMM	0,62	0,08	41	1,13	0,13	70	3,15	0,22	45
ACS	0,60	0,08	20	1,14	0,12	29	3,95	0,28	15
ACC	0,67	0,09	10	1,50	0,09	20	5,36	0,35	15
DPC	0,58	0,10	48	1,05	0,13	70	2,55	0,32	31

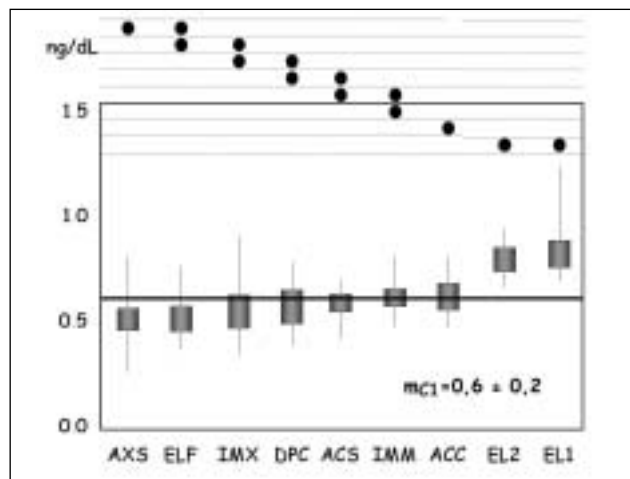


Figura 1.

Figura 2.

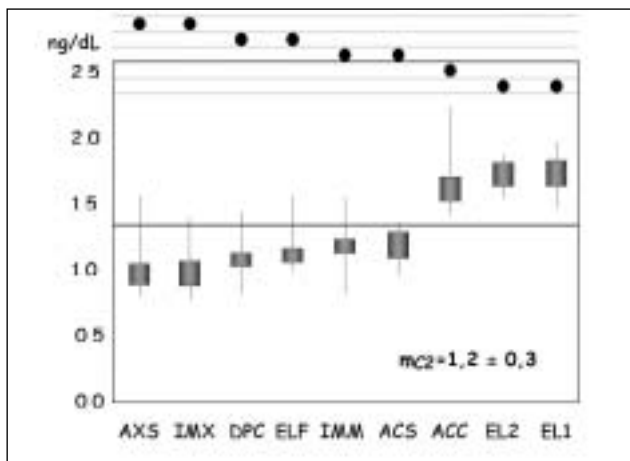
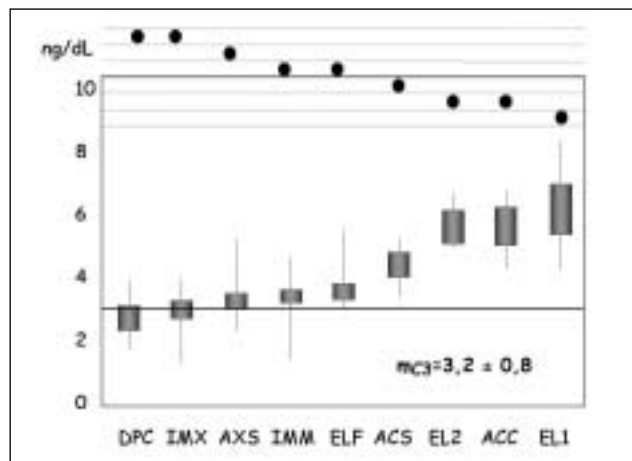


Figura 3.



Figuras 1, 2 y 3. Gráfico de cajas, donde cada grupo de laboratorios que utilizan la misma marca comercial se representa como un rectángulo que corresponde al percentilo 25 y 75, y las barras al menor y mayor valor informado por los participantes. Los círculos negros representan el análisis de múltiple rango con un porcentaje de límite de diferencia significativa de 95%. La línea llena representa el promedio de consenso del lote.

En la Tabla IV se muestra el ANOVA para cada lote, donde se considera la variación entre cada resultado, el promedio de cada grupo comercial y el promedio de consenso. Se calcularon por la prueba F para dos varianzas en cada uno de los lotes para probar la razón de las varianzas entre promedios de cada grupo comercial con

respecto a la varianza de cada lote. Se concluye que no todos los promedios son iguales para cada lote, sin embargo con este análisis no se sabe cuáles no son iguales. Se analizaron con la prueba de múltiple rango para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo comercial en cada lote. En la Tabla V se mues-

Tabla IV. Análisis de Varianza (ANOVA) para cada uno de los lotes.

ANOVA	Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados de promedios	Razón F	Probabilidad P
Lote 1	Entre grupos	8	4,49738	0,562172	81,42	0,0000
	En grupos	328	2,2648	0,00690486		
	Total	336	6,76217			
Lote 2	Entre grupos	8	37,2166	4,65207	331,37	0,0000
	En grupos	463	6,49997	0,0140388		
	Total	471	43,7166			
Lote 3	Entre grupos	8	622,547	77,8184	287,33	0,0000
	En grupos	307	83,1469	0,270837		
	Total	315	705,69			

Tabla V. Prueba de Múltiple Rango.

Grupos	Lote 1	Lote 2	Lote 3
AXS - IMX	*	NS	*
AXS - ELFA	NS	*	*
AXS - EL1	*	*	*
AXS - ACS	*	*	*
AXS - IMM	*	*	*
AXS - DPC	*	*	*
AXS - ACC	*	*	*
AXS - EL2	*	*	*
IMX - ELFA	NS	*	*
IMX - EL1	*	*	*
IMX - ACS	*	*	*
IMX - IMM	*	*	*
IMX - DPC	NS	*	NS
IMX - ACC	*	*	*
IMX - EL2	*	*	*
ELFA - EL1	*	*	*
ELFA - ACS	*	*	*
ELFA - IMM	*	*	NS
ELFA - DPC	*	NS	*
ELFA - ACC	*	*	*
ELFA - EL2	*	*	*
EL1 - ACS	*	*	*
EL1 - IMM	*	*	*
EL1 - DPC	*	*	*
EL1 - ACC	*	*	*
EL1 - EL2	NS	NS	*
ACS - IMM	NS	NS	*
ACS - DPC	NS	*	*
ACS - ACC	*	*	*
ACS - EL2	*	*	*
IMM - DPC	*	*	*
IMM - ACC	NS	*	*
IMM - EL2	*	*	*
DPC - ACC	*	*	*
DPC - EL2	*	*	*
ACC - EL2	*	*	NS

\* diferencia estadísticamente significativa  
NS diferencia estadísticamente no significativa

tra el nivel de significación para cada comparación individual, utilizando el 95% como límite de confianza para la menor diferencia.

En la Figura 4 se muestran los porcentajes acumulados para cada grupo en función del DRPr, cuyo valor basado en la variabilidad biológica es de 9,9%. El porcentaje de laboratorios que se acumulan antes de alcanzar esa cota de aceptabilidad es de 61,6%. Cuanto mayor sea dicho porcentaje de acumulados mayor cantidad de participantes habrá hecho la evaluación analítica en condiciones de aceptabilidad de reconocimiento internacional.

La Tabla VI muestra el coeficiente de variación interlaboratorial obtenido ( $CV_{KO}$ ) por los grupos de participantes en cada uno de los lotes y también el coeficiente de variación calculado ( $CV_{KC}$ ) a partir del DRPr cuando los grupos alcanzan el 50% de frecuencia acumulada. ( $CVk = DRPr / Z$ , para un Zscore = 0,84).

Si se comparan los datos se observa que en el Lote 1 el 44,5%, en el Lote 2 el 22,3% y en el Lote 3 el 55,5% de los grupos obtienen un  $CV_{KO}$  aceptable.

En la Figura 5 se muestra el sesgo como porcentaje entre la diferencia de  $m_C$  y  $m_K$  de cada grupo de participantes para cada lote. Se observa que 1) en AXS, IMX, ELFA y DPC en todos los lotes el porcentaje es menor; 2) en EL1, EL2 y ACC en todos los lotes el porcentaje es mayor; 3) en IMM y ACS en todos los lotes el porcentaje es menor con excepción del lote 1 para IMM y del lote 3 para ACS donde el porcentaje es mayor.

## Discusión y Conclusiones

En todas las concentraciones estudiadas los promedios de EL1, EL2 y ACC son siempre mayores que su respectiva media de consenso.

En todos los lotes EL1, EL2 y ACC el desvío promedio es siempre mayor; y en AXS, IMX, ELF y DPC el desvío promedio es menor.

El desvío relativo porcentual deseable de 9,9%, basado en condiciones de aceptabilidad de reconocimiento in-

Tabla VI. Coeficiente de variación obtenido ( $CV_{KO}$ ) por los grupos de laboratorios que utilizan la misma marca comercial en cada uno de los lotes. Coeficiente de variación calculado ( $CV_{KC}$ ) para cada uno de los grupos teniendo en cuenta el DRPr estimado para una frecuencia acumulada de 50% ( $CV_{KC} = DRPr/z$ ) (Zscore=0.84).

Equipos	CVk					
	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	$CV_{KO}$	$CV_{KC}$	$CV_{KO}$	$CV_{KC}$	$CV_{KO}$	$CV_{KC}$
AXS	15,3	14,3	10,1	8,3	8,0	4,5
IMX	15,4	9,3	10,8	7,4	11,2	8,7
ELF	15,0	15,2	6,2	5,3	9,38	10,7
EL1	9,1	5,6	7,3	6,9	11,1	13,1
EL2	7,4	4,5	5,7	4,5	10,4	11,9
ACC	12,9	19,7	11,8	5,7	6,8	8,8
ACS	13,1	10,7	10,7	10,2	7,0	5,2
IMM	13,0	14,9	6,08	10,2	6,9	5,4
DPC	17,5	21,7	12,4	13,3	12,4	14,5

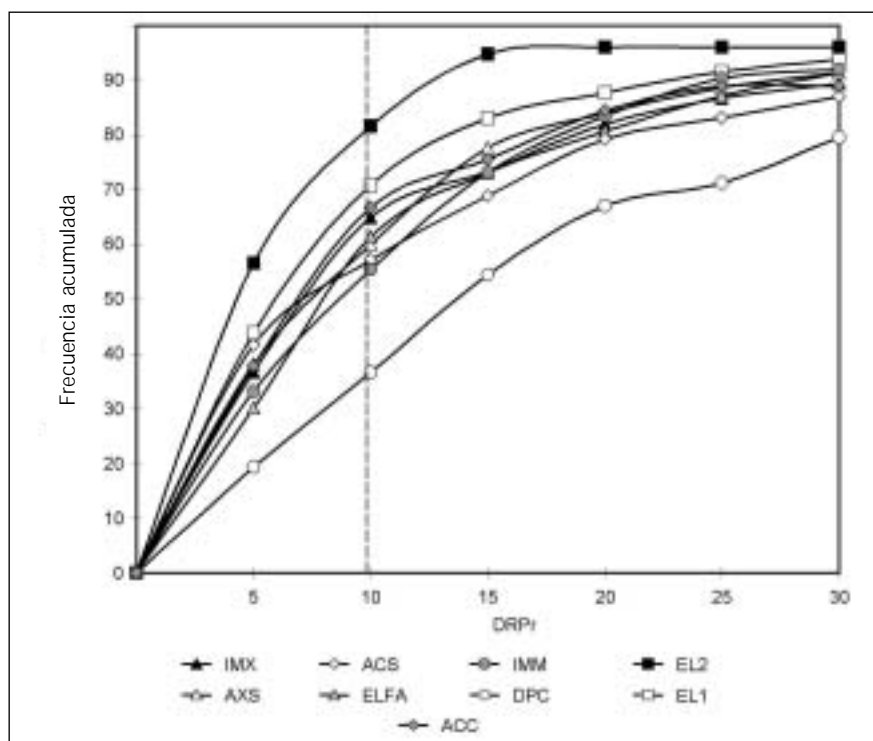


Figura 4. Frecuencia acumulada promedio de DRPr obtenidos por los participantes en función del porcentaje de DRPr por equipo comercial. La línea de puntos es el DRPr deseable de 9,9% (obtenido de bibliografía).

ternacional, acumula un porcentaje de 61,6% de participantes que alcanzan esa condición. En la Tabla VII se ubican los porcentajes acumulados para grupo que se obtienen de expresar los resultados de los DRPr de los laboratorios en forma acumulativa en función de DRPr de 9,9% (30-33).

El análisis estadístico de múltiple rango muestra que las marcas comerciales presentan diferencias estadísticamente significativas de 80,5% para el lote 1; 88,9% para el lote 2 y 91,7% para el lote 3. En todas las concentraciones estudiadas las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos son muy altas, reafirmando que los resultados sólo son comparables con los de otro laboratorio que utilice el mismo equipo comercial.

Tabla VII. Porcentaje acumulado por grupo de laboratorios que obtienen un DRPr  $\leq$  9,9%.

Marca comercial	% acumulado
EL2	81,6
EL1	70,8
ACC	66,7
IMX	64,9
ELFA	61,3
AXS	60,0
ACS	57,1
IMM	55,4
DPC	36,6

De acuerdo a los  $CV_{KO}$  de todos los grupos de participantes y al  $CV_{KC}$  calculado, sólo el 41% de grupos presentan buen comportamiento, concluyendo que los laboratorios deben mejorar los errores sistemáticos.

Los equipos automáticos de inmunoanálisis para hormonas tienen todavía ciertas limitaciones debido tanto a insuficiencias de carácter analítico como instrumental.

En lo que respecta a insuficiencia de tipo analítico, no todos los métodos cumplen criterios de validez analítica, pues durante su evaluación se detectan problemas de optimización, como los que se derivan de 1) uso de anticuerpos inadecuados para detectar con exactitud las concentraciones de hormonas; 2) distinta especificidad de los anticuerpos monoclonales; 3) variaciones de propiedades entre diferentes lotes; 4) diferencias en el diseño de cada método; 5) presencia de enfermedades distintas a las que se pretende diagnosticar y que inciden en resultados anómalos; 6) matrices de reactivos inadecuados; 7) imprecisión analítica alta a concentraciones hormonales clínicamente relevantes; 8) diferentes métodos pueden ser sensibles a diferentes componentes del suero; 9) tiempos de reacción antígeno-anticuerpos no optimizados; 10) existencia de compuestos endógenos o fármacos que interfieren *in vitro* o *in vivo*.

Si en el curso del seguimiento de un paciente se cambia de ensayo, se deberá llevar a cabo un análisis seriado en paralelo.

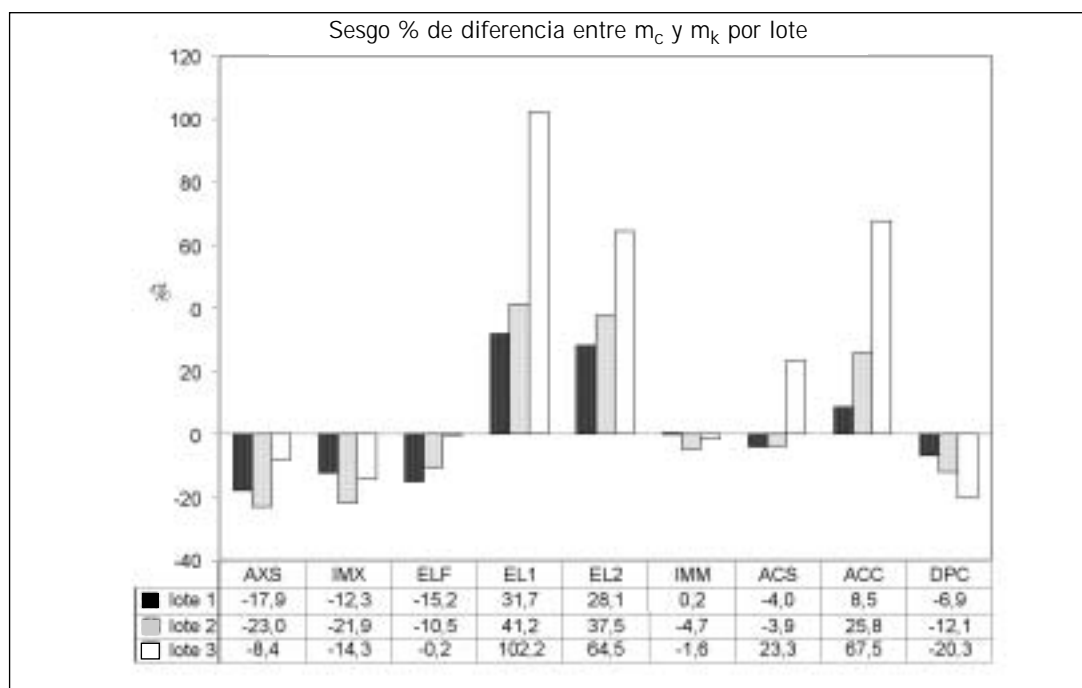


Figura 5. Sesgo: % de diferencia entre  $m_c$  y  $m_k$  para cada grupo de laboratorios que utilizan el mismo equipo comercial en cada uno de los lotes.

El intercambio de información entre el médico y el laboratorio es indispensable para optimizar el proceso diagnóstico y la eficiencia en el uso de los recursos técnicos y humanos. Sin la información clínica el laboratorio no podrá evaluar correctamente la validez clínica de un método analítico, y a su vez, el médico, sin la información del laboratorio, no podrá conocer o comprender las ventajas clínicas ni las limitaciones de los métodos analíticos. El contacto directo entre médicos y bioquímicos expertos en temas específicos del laboratorio es imprescindible si se pretende ofrecer una medicina asistencial y científica de calidad.

#### CORRESPONDENCIA

DRA. VIRGINIA MARIANI  
Programa de Evaluación Externa de Calidad  
Fundación Bioquímica Argentina  
Calle 60 N° 537  
1900 LA PLATA, Prov. de Buenos Aires, Argentina

#### Referencias bibliográficas

- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, *et al.* Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 489-99.
- Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC, Linarelli LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68 (1): 114-9.
- Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44 (3): 440-54.
- Stockigt JR, Stevens V, White EL, Barlow JW. Unbound analog radioimmunoassays for free thyroxine measure the albumin-bound hormone fraction. *Clin Chem* 1983; 29 (7): 1408-10.
- Aravelo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. *Clin Chem* 1991; 37 (8): 1430-1.
- DeGroot LJ, Mayor G. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Am J Med* 1992; 93 (5): 558-64.
- Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17 (1): 45-63.
- Van den Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (6): 1827-34.
- Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (1): 1-13.
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3 (2): 164-217.

11. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, *et al.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121 (1): 95-100.
12. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (11): 3700-4.
13. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51 (2): 387-93.
14. Levinson SS. Antibody multispecificity in immunoassay interference. *Clin Biochem* 1992; 25 (2): 77-87.
15. Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA. Misleading results for immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem* 1997; 43 (6 Pt 1): 957-62.
16. Martel J, Despres N, Ahnadi CE, Lachance JF, Monticello JE, Fink G, *et al.* Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (8): 785-93.
17. Howanitz PJ, Howanitz JH, Lamberson HV, Ennis KM. Incidence and mechanism of spurious increases in serum Thyrotropin. *Clin Chem* 1982; 28(3): 427-31.
18. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34 (1): 27-33
19. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45 (7): 942-56.
20. Stockl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH, Ricos C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33 (3): 157-69.
21. Plebani M, Giacomini A, Beghi L, de Paoli M, Roveroni G, Galeotti F, *et al.* Serum tumor markers in monitoring patients: interpretation of results using analytical and biological variation. *Anticancer Res* 1996; 16 (4B): 2249-52.
22. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of sub-clinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1068-72.
23. Browning MCK, Ford RP, Callaghan SJ, Fraser CG. Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin Chem* 1986; 32 (6): 962-6.
24. Cembrowski GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective. *Clin Chem* 1997; 43 (5): 886-92.
25. Hirst AD. External quality assurance. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35 (Pt 1): 12-8.
26. Petersen PH, Ricós C, Stockl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, *et al.* Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34 (12): 983-9.
27. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Petersen PH, Ricós C, Stockl D, *et al.* Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34 (8): 665-78.
28. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística Médica*. 2<sup>da</sup> edición. Asturias: El Manual Moderno; 1998.
29. Pagano, M, Gauvreau K. *Fundamentos de Bioestadística*. 2<sup>da</sup> edición. México DF: Internacional Thomson Editores S.A., división de Thomson Learning INC; 2001.
30. Fraser CG. Data on biological variation; essential prerequisites for introducing new procedures. *Clin Chem* 1994; 40(9): 1671-3.
31. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 27(5): 409-437.
32. Fraser CG. *Biological Variation: from principles to practice*. Washington DC: AACC Press; 2001.
33. Ricos C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernandez A, Jiménez CV, *et al.* Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (7): 491-500.

Aceptado para su publicación el 15 de agosto de 2006



