

Determinación de hierro sérico: Evolución del desempeño de los laboratorios participantes del Sub-Programa PEEC-Hematología

Iron serum determination: evolution of performance of participating laboratories of the PEEC-Hematology Sub-Program

Determinação de ferro sérico: Evolução do desempenho dos laboratórios participantes do Sub-Programa PEEC-hematologia

► María Soledad Flagel^{1a}, Lorena Tau^{1a,b}, Fernando Daniel Ventimiglia^{1,2 a,b}, Nilda Ester Fink^{1,3, a,b}

¹ Bioquímico.

² Dr. en Ciencias Bioquímicas.

³ Dra. en Farmacia y Bioquímica.

^a Programa de Evaluación Externa de Calidad Prof. Dr. Daniel Mazziotta. SubPrograma Hematología (PEEC-H) Fundación Bioquímica Argentina. Calle 60 Nro 537, (1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina.

^b Departamento de Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata. Calles 47 y 115, (1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue determinar la evolución del desempeño analítico en la determinación de hierro sérico, de los laboratorios participantes del Sub-Programa PEEC-Hematología (PEEC-H) del Programa de Evaluación Externa de Calidad Prof. Dr. Daniel Mazziotta de la Fundación Bioquímica Argentina, mediante el análisis de los resultados de ferremia en 6 encuestas (E) realizadas en los meses de julio entre los años 2010 y 2015 (E 77, 81, 85, 89, 93 y 97). Hasta el 2011 se utilizaban métodos con y sin desproteínización, siendo estos últimos los más utilizados (94%). En 2015 en la red de laboratorios se emplearon solamente métodos directos sin desproteínización, siendo los colorimétricos los más utilizados (aproximadamente 95%). El Desvío Relativo Porcentual aceptable (DRPa) fue de $\pm 10\%$ en todas las encuestas analizadas. El 56% de los laboratorios tuvieron un desempeño promedio aceptable en las E 77, 81 y 85, evolucionando 3 años después, a 70% en las E 89, 93 y 97. Según estas consideraciones, al presente no es necesario ajustar el DRPa para el analito hierro, ya que con este valor los laboratorios aún deben trabajar para lograr una mejoría en su desempeño.

Palabras clave: Programa de Evaluación Externa de la Calidad Prof. Dr. Daniel Mazziotta de la Fundación Bioquímica Argentina * ferremia * control de calidad * desvío relativo porcentual aceptable * ferene * ferrozina * cromógenos * anemias microcíticas

Abstract

The aim of this work was to evaluate the evolution of the analytical performance of serum iron determination by the laboratories participating in the Sub-Program PEEC-Hematology (PEEC-H) EQAS Program Prof. Dr. Daniel Mazziotta of the Argentine Biochemical Foundation. To this end, results of serum iron deter-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

minations from July 2010 to July 2015 (surveys #77, 81, 85, 89, 93 and 97) were used. Up to 2011, there were methods both with and without deproteinization, the latter being the most used (94%). In 2015, only one commercial method without deproteinization was used, with colorimetric methods employed in 95% of the cases. In all the surveys analyzed, the acceptable DRP was $\pm 10\%$. In surveys 77, 81 and 85, 56% of the laboratories had an acceptable performance percentage, and it evolved to a 70% in the surveys 89, 93 and 97, three years later. According to these considerations, there is no need to adjust the acceptable DRP for the iron analyte. In this way, laboratories will continue to work in order to improve their performance.

Keywords: External Quality Assessment Program Prof. Dr. Daniel Mazziotta of the Argentine Biochemical Foundation * quality control * serum iron * acceptable relative percentage deviation * ferrozine * Ferrene * chromogenic * microcytic anemias

Resumo

O objetivo deste estudo foi determinar a evolução do desempenho analítico na determinação de ferro sérico, dos laboratórios participantes no Sub-Programa PEEC-Hematologia (PEEC-H) do Programa de Avaliação Externa de Qualidade Prof. Dr. Daniel Mazziotta da Fundación Bioquímica Argentina, através da análise dos resultados de ferremia em 6 pesquisas de opinião (E) realizadas nos meses de julho entre os anos 2010 a 2015 (Pesquisa No. 77, 81, 85, 89, 93 e 97). Até 2011 eram empregados métodos com e sem desproteinização, sendo os colorimétricos os mais utilizados (aproximadamente 95%). O Desvio Relativo Percentual aceitável (DRPa) foi de $\pm 10\%$ em todas as pesquisas analisadas. 56% dos laboratórios tiveram desempenho médio aceitável nas pesquisas 77, 81 e 85, progredindo para 70% nas pesquisas de 89, 93 e 97, 3 anos mais tarde. De acordo com estas considerações, hoje não é necessário ajustar o DRPa para o analito ferro, visto que com esse valor os laboratórios ainda devem trabalhar para alcançar uma melhoria no seu desempenho.

Palavras-chave: Programa de Avaliação Externa de Qualidade Prof. Daniel Mazziotta da Fundación Bioquímica Argentina * ferremia * controle de qualidade * desvio relativo percentual aceitável * ferene * ferrozine * cromogênicos * anemias microcíticas

Introducción

La evaluación externa de calidad consiste en la evaluación retrospectiva y objetiva, por parte de una entidad ajena, del desempeño de un grupo de laboratorios que analizan materiales proporcionados específicamente para ese propósito. En este sentido, el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) Prof. Dr. Daniel Mazziotta de la Fundación Bioquímica Argentina conforma una herramienta básica de la garantía de calidad y brinda soporte educativo a los laboratorios integrantes de la red. Dentro del programa PEEC funcionan 27 Sub-Programas, entre ellos los de Hematología y Química Clínica. Cabe señalar que el funcionamiento del PEEC se inició en 1987 y desde ese momento su actividad se ha ido adecuando a los criterios y requerimientos de los estándares internacionales vigentes en cada época. Actualmente se trata de ajustar su funcionamiento a los requerimientos de la norma ISO 17043 (2010) (1). En dichos Sub-Programas, que tienen envíos trimestrales y mensuales respectivamente, se realiza la evaluación de las pruebas clásicas hierro sérico (Fe-s) y/o la capacidad total de fijación del hierro (CTFH). Las determinaciones se realizan en muestras de suero liofilizado, necesarias para el análisis del estado del hierro, particularmente en el estudio diferencial de las anemias.

En los pacientes hematológicos, especialmente para la diferenciación de las anemias microcíticas de procesos crónicos, y en los procesos de sobrecarga de hierro, se utilizan diferentes pruebas de laboratorio siendo, en nuestro medio, las más utilizadas la determinación de Fe-s, la CTFH y el % de saturación de la transferrina. Para ampliar el estudio del metabolismo del hierro se puede incluir la medición de diferentes moléculas, como transportadores y proteínas que intervienen en su homeostasis (ferritina, receptor de transferrina, transferrina), entre otras (2-4). Además existen contadores automáticos capaces de realizar la medición del número, volumen y contenido de hemoglobina de los reticulocitos, indicadores tempranos de la deficiencia de hierro (5). Todos estos marcadores son parámetros muy sensibles para diagnosticar un desbalance en el metabolismo de hierro, pero requieren de un equipamiento que no resulta accesible, en la actualidad, para la mayor parte de los laboratorios del país. Además, existen cada vez con más frecuencia, estudios basados en métodos no invasivos para la evaluación de depósitos de hierro hepáticos, en los desórdenes de sobrecarga de hierro (6-8), o en el déficit de este elemento (9). Sin embargo, en poblaciones en donde estos estudios no pueden ser llevados a cabo sigue siendo importante la determinación de las pruebas clásicas y los niveles de ferritina (10).

En la determinación de la ferremia se incluyen tres fases analíticas, a saber:

- separación del Fe^{+3} de la transferrina por descenso del pH;
- reducción del Fe^{+3} a Fe^{+2} mediante el empleo de diferentes agentes reductores como por ejemplo ácido ascórbico o ácido tioglicólico y, por último;
- reacción del Fe^{+2} con un reactivo cromógeno (11).

Los cromógenos más utilizados en este medio, según los datos obtenidos a partir del análisis de los grupos en el PEEC-H son: Batofenantrolina, Cromazurol B, Ferrozina y Ferene. Cabe señalar que los cromógenos Ferrozina y Ferene son los recomendados por el *International Council for Standardization in Haematology (ICSH)*, para complejar el Fe (II) y determinar su concentración por formación del complejo coloreado (12).

El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de evolución del desempeño analítico para la determinación de hierro sérico en el PEEC-H, por análisis de los resultados de ferremia en seis encuestas, correspondientes al período 2010-2015.

Materiales y Métodos

El material distribuido en las encuestas fue un suero humano liofilizado comercial provisto por la firma Randox (Crumlin, Irlanda) que de acuerdo con los requerimientos de adquisición, posee tres niveles de concentración comprendidos entre los rangos de 90–140; 150–200 y 220–300 mg/dL. El proveedor Randox está acreditado según la norma ISO/IEC 17043:2010 por UKAS (*United Kingdom Accreditation Service*). Asimismo, los estudios de estabilidad de estos materiales indican que los viales cerrados conservan sus propiedades hasta 4 años a partir de la fecha de producción y el fabricante declara coeficiente de variación (CV) entre viales menor de 3% (13). Se evaluaron los resultados de las Encuestas (E) 77, 81, 85, 89, 93 y 97, en las que se envió suero liofilizado para la determinación de Ferremia en el subprograma Hematología, junto con las determinaciones del PEEC-QC de Química Clínica. Puesto que los resultados de los controles de calidad siguen una distribución normal, se empleó la estadística paramétrica de los datos recepcionados para calcular la media y desvío estándar (DE) de cada grupo de laboratorios agrupados según la metodología empleada. Dichos resultados se analizaron mediante los programas Statgraphics (Manitoba, EE.UU.) y Excel (Microsoft, Redmond, EE.UU.). Los laboratorios incluidos a los fines estadísticos estuvieron contenidos en el intervalo ± 3 DE seleccionados mediante iteraciones sucesivas. Para la determinación del valor asignado en cada nivel de comparación (material o método), se calculó una media por consenso para cada grupo (14).

Teniendo en cuenta que los dos métodos más utilizados se corresponden con cromógenos cuya estructura química es similar (Fig. 1), se evaluó la similitud de resultados mediante pruebas de estadística paramétrica (comparación de medias mediante *test t*, prueba F de varianzas).

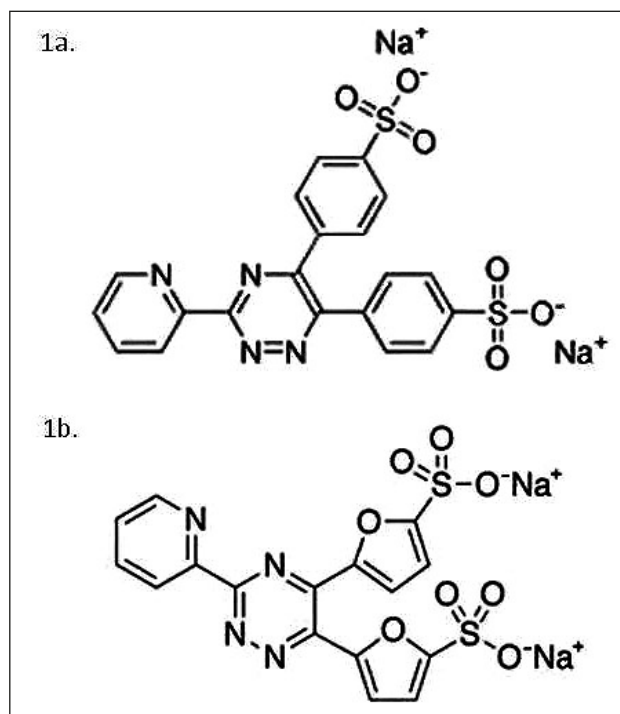


Figura 1. Estructuras químicas de los cromógenos más frecuentemente empleados en la determinación de ferremia.

1a. Ferrozina. 1b. Ferene.

Para evaluar el desempeño de los laboratorios se utilizó el DRP, que es una medida del error sistemático en términos relativos, del valor informado por el laboratorio con respecto de la media consenso. El DRPa (criterio de aceptabilidad de DRP compatible con la utilidad clínica del resultado analítico) fue $\pm 10\%$ para el analito hierro en todas las encuestas analizadas. El mismo fue establecido en base a los criterios de Tonks (15). Por lo tanto, un laboratorio con un $\text{DRP} < \text{DRPa}$ se considera en el presente trabajo con desempeño aceptable, mientras que con un $\text{DRP} > \text{DRPa}$ el desempeño es cuestionable; se informa el valor de DRP en los informes de PEEC-H para que el laboratorio pueda calcular su error total.

Resultados

En la Tabla I se encuentran los resultados de las encuestas analizadas, y es de destacar que a la fecha no se utilizan métodos con desproteinización como en el método recomendado por el ICSH (16).

Tabla I. Medias, DE y CV para ferremia, según los diferentes métodos empleados en seis encuestas del PEEC-H.

Método	Cromógeno	Encuesta	N	Media (mg/L)	DE	CV%
Con desproteinización	Ferrozina	77	8	2,07	0,16	7,92
		81	8	2,22	0,69	31,21
Sin desproteinización	Batofenantrolina	77	10	1,91	0,31	16,06
		81	10	2,02	0,77	37,93
		85	10	2,50	0,41	16,51
		89	8	2,55	0,24	9,32
		93	11	2,55	0,27	10,78
		97	17	1,96	0,25	12,73
	Cromazurol B	77	30	1,89	0,31	16,32
		81	31	2,43	0,56	23,09
		85	30	2,68	0,38	14,17
		89	27	2,55	0,52	20,49
		93	24	2,54	0,56	21,89
		97	67	1,88	0,35	18,88
	Ferrozina	77	204	2,05	0,22	10,87
		81	236	2,42	0,55	22,65
		85	27	2,60	0,24	9,05
		89	241	2,63	0,27	10,15
		93	329	2,54	0,46	17,75
		97	291	1,88	0,15	8,09
	Ferene	77	435	1,98	0,31	15,76
		81	422	2,37	0,53	22,42
		85	375	2,53	0,31	12,25
		89	384	2,55	0,26	10,30
		93	359	2,49	0,25	10,12
		97	280	1,81	0,25	13,66
	Fotometría	81	4	2,64	0,45	17,27
		85	4	2,02	0,66	32,90
		89	3	2,34	0,30	12,65
		93	4	2,44	0,45	18,54
		97	29	1,90	0,15	7,92
	Química seca	77	6	2,14	0,10	4,72
81		9	2,54	0,67	26,37	
85		6	2,79	0,23	8,24	
89		8	2,85	0,29	10,31	
93		8	2,62	0,12	4,62	
97		16	1,95	0,10	5,06	

La modificación metodológica en la que se omite la desproteización fue una simplificación para incluir esta determinación en equipos automatizados. Por ese motivo no se incluyó a este grupo en las E 93 y 97, aunque sí se lo encuentra en las restantes encuestas analizadas (17). El número de laboratorios que respondieron, y los incluidos en los cálculos estadísticos (laboratorios cuyos resultados se encuentran dentro de ± 3 DE) en cada una de las encuestas analizadas se encuentran en la Fig. 2. En la Fig. 3 se observa la distribución por metodología y cromógeno utilizado en la última encuesta analizada (E 97), donde se observa que la utilización de métodos colorimétricos supera el 90% de los laboratorios participantes.

En las encuestas E93 y E97, al comparar los dos métodos cromogénicos más utilizados, se observó una diferencia significativa en las medias (prueba *t*, $p < 0,05$) y coeficiente de variación CV% (prueba *F*, $p < 0,05$) con un 95,0% de significancia.

Asimismo, se observó que la dispersión de los valores de CV% fue mayor para el cromógeno Ferene. En la Fig. 4 se muestran los porcentajes acumulados de los laboratorios en función de valores absolutos del DRPa para las E. 77, 81, 85, 89, 93 y 97, en donde se observa que para incluir el 95% de los laboratorios participantes, los DRPa deberían estar comprendidos entre 26% y 45%.

La Fig. 5 corresponde al porcentaje de laboratorios con DRPa < 10% en cada una de las encuestas analizadas (77, 81, 85, 89, 93 y 97). Este análisis mostró un mayor porcentaje de laboratorios con desempeño aceptable, el promedio fue 55,7% para las E 77, 81 y 85, y 70,4% para las E 89, 93 y 98. Se observó aproximadamente un incremento del 15% de laboratorios incluidos en el grupo con desempeño aceptable, luego de 5 años de participación de los laboratorios en el PEEC-H. Esta mejoría es más marcada si se compara con una E anterior (EH 3) incluida en esta figura para facilitar la comparación.

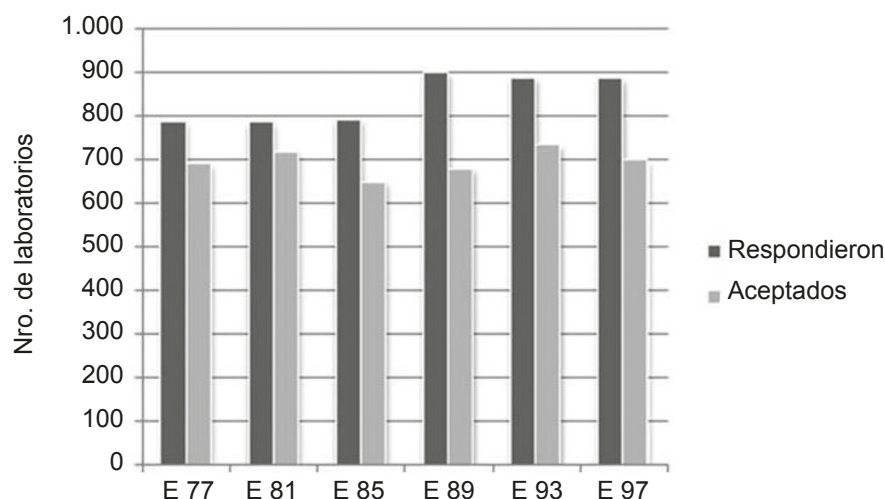


Figura 2. Frecuencia de laboratorios que respondieron y que fueron aceptados, incluidos dentro de los límites ± 3 DE, para la determinación de Fe sérico del PEEC-H. (E 77, 81, 85, 89, 93 y 97).

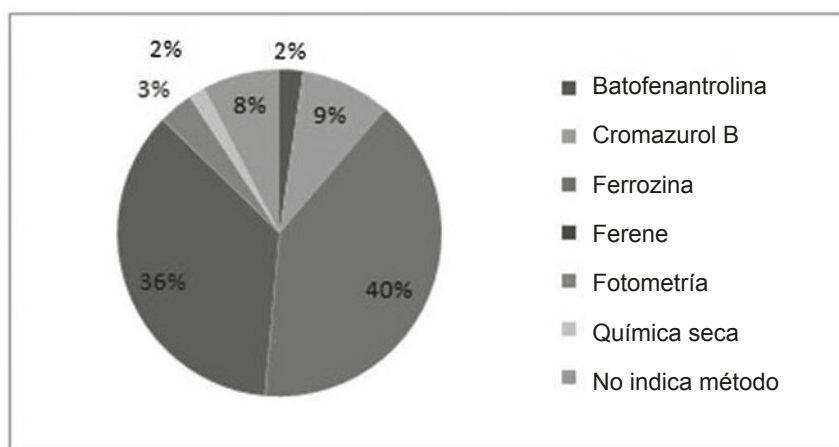


Figura 3. Distribución de la metodología utilizada en la determinación del Fe sérico (E 97).

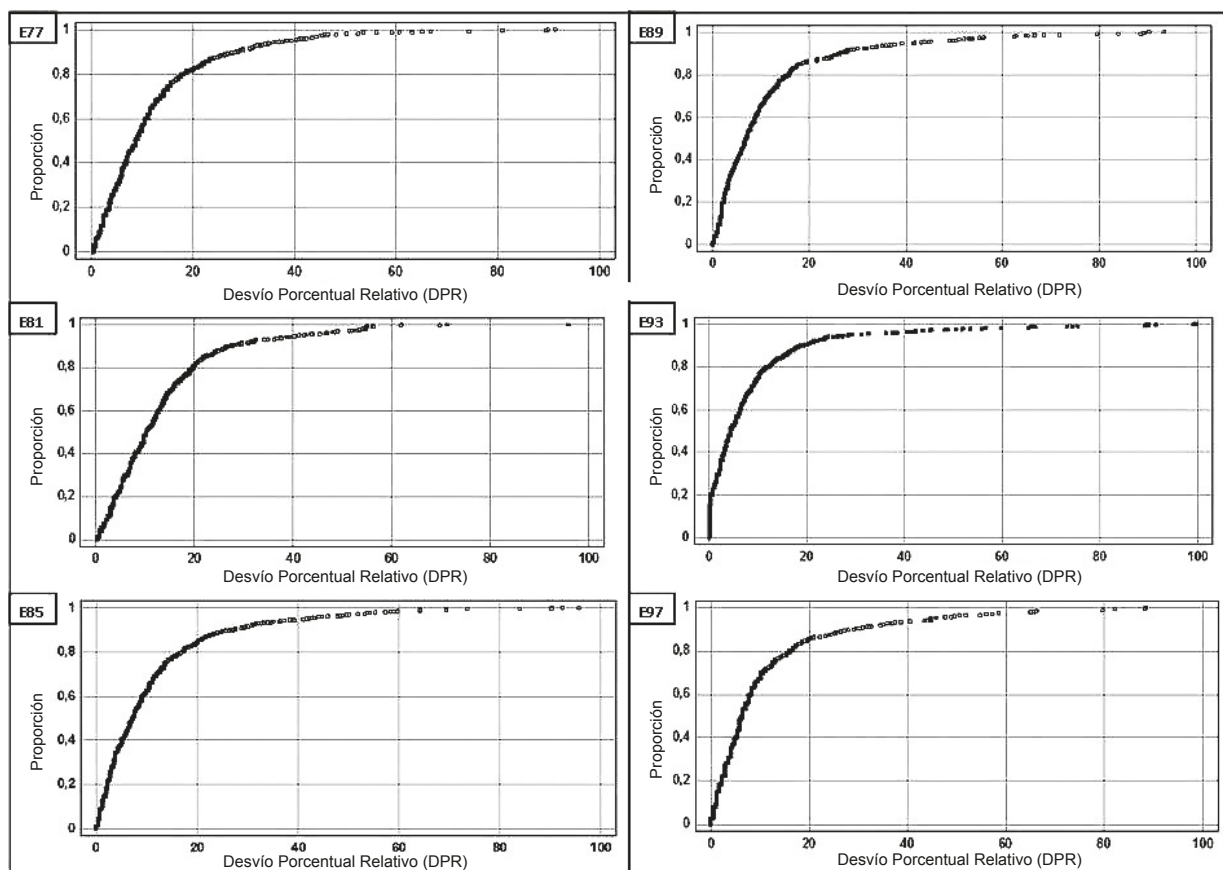


Figura 4. Frecuencias acumuladas de DRP para ferremia, de los laboratorios participantes en seis encuestas del PEEC-H. Encuestas 77, 81, 85, 89, 93 y 97.

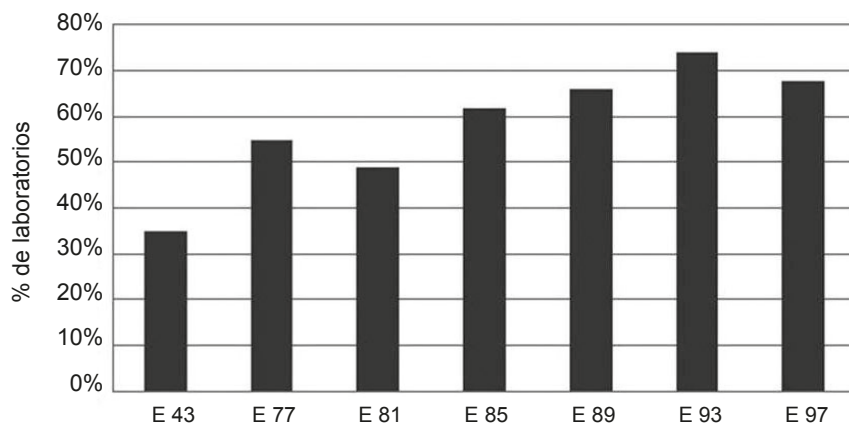


Figura 5. Porcentaje de laboratorios con resultado de $DRP < DRPa$ para ferremia del PEEC-H (E 43, 77, 81, 85, 89, 93 y 97).

A modo de complemento de los datos del PEEC-H comentados en el presente trabajo, en la Tabla II se muestran datos parciales de un análisis de instrumentos y equipos empleados para la determinación de ferremia, que corresponden a una encuesta del PEEC-QC donde se

observa que para los instrumentos 4, 5, 6 y 10, los CV% son más altos que para el resto de los instrumentos empleados en la red de laboratorios. Asimismo, se observan tendencias para una misma marca comercial, entre los diferentes métodos comercializados.

Tabla II. Medias, DE y CV para ferremia, según los diferentes equipos y reactivos empleados por el PEEC-QC (E347).

Nro de orden	Marca/Equipo reactivo	N	Media	DE	CV
1	Todos	1194	2,79	0,26	9,42
2	Abbott				
	Iron	39	2,81	0,09	3,07
	Iron liquid	10	2,82	0,10	3,52
3	Beckman				
	Iron	6	3,08	0,16	5,05
4	Biosystems				
	Hierro - Cromazurol	25	2,66	0,33	12,34
	Hierro - Ferrozina	180	2,70	0,30	11,18
5	BioTécnica				
	Hierro CRZ	10	2,55	0,37	14,34
6	G.T. Lab				
	Ferroquant	9	2,83	0,62	21,88
7	Johnson & Johnson - VITROS				
	FE	16	3,30	0,22	6,61
8	Roche				
	Fe	24	2,79	0,15	5,33
	Iron2	90	2,89	0,10	3,31
9	Siemens				
	Iron	32	2,83	0,11	3,81
10	Wiener				
	Fer color	60	2,58	0,54	21,11
	Fer color AA	217	2,75	0,28	10,30
	Fer color AA liquids	469	2,81	0,25	8,98

Discusión y Conclusiones

Del análisis de las encuestas estudiadas pudo comprobarse que tanto los laboratorios como los fabricantes de reactivos adoptaron los métodos recomendados por los organismos internacionales (12). Así, la producción de reactivos de métodos no recomendados fueron discontinuados o su comercialización fue limitándose, lo que explica las frecuencias de la Tabla I. También se debe mencionar que hay otras metodologías nuevas que buscan posicionarse en el mercado.

Se observó un aumento en el número de laboratorios participantes en el período de tiempo estudiado; sin embargo, no hubo un paralelismo con el número de respuestas aceptadas. Esto pudo corresponder a errores post-analíticos (ingreso de los datos), dado que se solicita a los profesionales ingresar los resultados en unidades internacionales, que no son habitualmente utilizadas en Argentina, o por errores analíticos propiamente dichos.

Otro aspecto de interés es que hubo una mejoría más marcada en el desempeño de los laboratorios si se compara un período de tiempo mayor al considerado en este trabajo. En una publicación previa (18) el porcentaje de laboratorios incluido dentro del grupo de $DRP < DRPa$ era

del 30 al 42%, siendo a los 12 años de participación posterior, del 55,7 al 70,4%.

El progreso en el desempeño de los participantes del programa PEEC-H pudo deberse no sólo a una mayor estandarización de las metodologías empleadas, sino también, a la continua participación de los laboratorios en programas de control de calidad y de acreditación. En un trabajo previo (17) se procesaron muestras control de los PEEC de Inglaterra (NEQAS) y del *Wadsworth Center* del Departamento de Nueva York, EEUU (WCDHNY). Las muestras recepcionadas eran de matriz sérica liofilizada y la inexactitud obtenida estuvo comprendida entre -6,24 a 5,66% para el material del NEQAS, y para el de WCDHNY entre -17,3 y -2,52%. Los CV para los mismos materiales en la red de laboratorios de los respectivos PEEC fueron de 5% (NEQAS, n=357) y 6,8% (WCDHNY, n=271). El desempeño de los laboratorios de la red del PEEC-H está muy por encima de estos valores (Tabla I), lo cual es indicador de la necesidad de introducir mejoras para esta determinación. Por otra parte, en Argentina, el subprograma PEEC-H es de amplia participación, por lo cual el valor consenso en la determinación de hierro sérico tiene un alto peso estadístico, brindando a los laboratorios una robusta y valiosa información.

Para incrementar el número de respuestas aceptables, sin modificar los requisitos de aceptabilidad, el PEEC-H evaluó la necesidad de realizar cambios en el programa. Con el fin de brindar una mejor herramienta de análisis a los laboratorios, se procedió a modificar el agrupamiento de los mismos discriminando entre métodos, marcas de reactivos y equipamientos utilizados para la medición de ferremia, y así poder evaluar la incidencia de cada factor en la evolución de los resultados. Con un DRPa de límite bajo (± 10 para el analito Fe-s) se obliga aún más a que los laboratorios participantes mejoren sus desempeños, por lo cual, se interpreta como apropiado que no se modifique el mismo y no sea adoptado otro criterio, como por ejemplo, el uso de variabilidad biológica. Según las tablas de Ricós, la especificación deseable de error total para el Fe-s es 30,7%, y con este valor más del 90% de los laboratorios participantes del PEEC-H tendrían un desempeño aceptable a la fecha (19). Si bien éste es un dato alentador, una de las funciones del PEEC-H es la continua educación y mejora de los laboratorios participantes y ello se logra con una mayor exigencia en el establecimiento de los requisitos para el desempeño analítico de los métodos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Director del PEEC Prof. Dr. Daniel Mazziotta, Dr. Raul Girardi por su colaboración desinteresada en la lectura crítica del manuscrito y por la información aportada para la mejora de este trabajo.

CORRESPONDENCIA

Bioq. MARÍA SOLEDAD FLAGEL
Fundación Bioquímica Argentina . Sede La Plata, calle 60 nro 537
1900 LA PLATA, Provincia de Buenos Aires, Argentina
E-mail: msflagel@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. International Organization for Standardization. ISO/IEC 17043:2010(es) Evaluación de la conformidad — Requisitos generales para los ensayos de aptitud. Ginebra: International Organization for Standardization; 2010.
2. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93(4): 1721–41.
3. López-Sierra M, Calderón S, Gómez J, Pilleux L. Prevalence of anaemia and evaluation of transferrin receptor (sTfR) in the diagnosis of iron deficiency in the hospitalized elderly patients: Anaemia clinical studies in Chile. *Anemia* 2012; 2012: 646201.
4. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, Matin S, Namazi H, Bardestani M, *et al.* Serum ferritin levels correlation with heart and liver MRI and LIC in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Iran Red Crescent Med J* 2015 Apr 25; 17(4): e24959.
5. Thomas D, Hinchliffe R, Briggs C, Macdougall I, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161 (5): 639-48.
6. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2010 Apr 7; 16(13): 1587-97.
7. Tang H, Jensen JH, Sammet CL, Sheth S, Swaminathan SV, Hultman K, *et al.* MR characterization of hepatic storage iron in transfusional iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2014 Feb; 39 (2): 307-16.
8. Hamidieh AA, Shazad B, Ostovaneh MR, Behfar M, Tayebi S, Malekzadeh R, *et al.* Noninvasive measurement of liver fibrosis using transient elastography in pediatric patients with major thalassemia who are candidates for hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Dec; 20(12): 1912-7.
9. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, Matin S, Namazi H, Bardestani M, *et al.* Serum ferritin levels correlation with heart and liver MRI and LIC in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Iran Red Crescent Med J* 2015 Apr 25; 17 (4): e24959.
10. Hennig G, Homann C, Teksan I, Hasbargen U, Hasmüller S, Holdt LM, *et al.* Non-invasive detection of iron deficiency by fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip. *Nat Commun* 2016; Feb 17; (7): 10776.
11. Sosa M, Ottolini G, Sánchez M, Amato D, Cardozo A, Camuso M, *et al.* Estudio comparativo de dos métodos para medición de hierro sérico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2001; 35(2): 255-9.
12. Iron Panel of the International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). Revised recommendations for the measurements of the serum iron in human blood. *Br J Haematol* 1990; 75 (4): 615-6.
13. Randox. QC sera kit insert. Crumlin: Randox; 2012.
14. International Organization for Standardization. ISO 13528:2005(E). Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.
15. Ginebra: International Organization for Standardization; 2005.
16. Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) Fundación Bioquímica Argentina (FBA). Guía del Usuario. La Plata: FBA; 2010 Disponible en: http://www.fba.org.ar/panel-gestion/Guia_del_Usuario_2010.pdf. Fecha de acceso 1° de marzo de 2016.
17. NCCLS. Determination of serum iron, total iron binding capacity and percent transferrin saturation; approved standard H17-A., dec 1998.
18. Cailliat MC. Estudio para el mejoramiento de la calidad analítica en la determinación de hierro sérico en laboratorios de Análisis Bioquímicos. Tesis. Facultad de Ciencias Exactas, UNLP; 2011.
19. Fernández Alberti A, Cailliat MC, Ventimiglia F, Fink NE. Evaluación externa de calidad en Hematología: determinación de hierro sérico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38(4): 529-35.
20. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, *et al.* Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 491-500.

Recibido: 2 de noviembre de 2016
Aceptado: 15 de julio de 2017