

Guia per a la producció de valors de referència multicèntrics

preparat per:

X. Fuentes Arderiu², R. Mas Serra³, A. Alumà Trullàs⁴, M.I. Martí Marcet⁵, D. Dot Bach⁶

1 Introducció

Fa anys la Federació Internacional de Química Clínica (IFCC) va recomanar que cada laboratori clínic produís els valors de referència de les magnituds biològiques que mesurava (1). No obstant això, són pocs els laboratoris clínics que han pogut o volgut seguir la recomanació de la IFCC, ja que per a un laboratori clínic la producció de valors de referència és cara i difícil. La majoria de laboratoris clínics en lloc de produir els seus valors de referència han adoptat, de vegades sense cap mena de verificació, els límits de referència que apareixen en els prospectes dels reactius o en els llibres, sense cap informació sobre la població de referència utilitzada ni sobre la imprecisió interdiària ni l'error sistemàtic del procediment de mesura amb que van ser produïts els valors de referència.

A part de la recomanació esmentada, la norma ISO 15189:2003 (2) per a l'acreditació de laboratoris clínics exigeix que: "Els intervals de referència biològics s'han de revisar periòdicament. Si el laboratori té raons per creure que un interval ja no és apropiat per a la població de referència, s'ha de fer un estudi i prendre les accions correctives necessàries. També s'han de revisar els intervals de referència quan el laboratori canvia un procediment de mesura o un procediment premetroloògic, si s'escau."

D'altra banda, a la indústria del diagnòstic *in vitro* també se li exigeixen requisits, en aquest cas legals, relacionats amb els valors de referència. En efecte, la Directiva 98/79 sobre dispositius sanitaris per al diagnòstic *in vitro* del Consell Europeu i del Parlament Europeu (3) en el subapartat 8.7 declara que: "Quan calgui, les instruccions d'ús han de contenir [...] els límits de referència per a les magnituds que s'han de mesurar, incloent-hi una descripció de la població de referència apropiada [...]".

Tot això fa palesa la necessitat que tenen tots dos sectors, els laboratoris clínics i la indústria del diagnòstic *in vitro*, de resoldre adequadament els problemes que planteja la producció de valors de referència.

Una de les possibles solucions d'aquests problemes és l'establiment d'aliances entre empreses del sector del diagnòstic *in vitro* i els laboratoris clínics per a la

producció multicèntrica de valors de referència (4). Per a la producció multicèntrica, l'empresa fabricant d'un sistema de mesura es posa d'acord amb diversos laboratoris clínics d'una mateixa zona geogràfica que disposen d'aquest sistema de mesura perquè produeixin valors de referència. Els laboratoris clínics participants es responsabilitzen d'aconseguir individus de referència i de fer les mesures corresponents, i l'empresa fabricant del sistema de mesura aporta els materials i s'ocupa dels aspectes logístics i de la recollida i tractament de les dades. Finalment, l'empresa fabricant o un dels laboratoris participants, amb el conjunt dels valors de referència estimen els límits de referència d'un laboratori clínic virtual que és la reunió dels laboratoris clínics participants (5-8).

Aquesta guia descriu els processos necessaris per dur a terme la producció de valors de referència multicèntrics, l'estimació dels límits de referència multicèntrics i la forma de descriure aquests límits en les instruccions d'ús (prospectes) dels sistemes de mesura i altres publicacions.

2 Definicions

distribució de referència: distribució de probabilitat dels valors de referència

error sistemàtic: diferència entre la mitjana dels resultats que s'obtidrien d'un nombre infinit de mesures del mateix mesurand, realitzades en condicions de repetibilitat, i un valor vertader, o convencionalment vertader, del mesurand

NOTA 1: En les ciències de laboratori clínic, les condicions de repetibilitat són les corresponents a la imprecisió interdiària.

NOTA 2: L'error sistemàtic pot ser constant o proporcional respecte al valor del mesurand.

imprecisió: coeficient de variació d'un conjunt de resultats obtinguts en mesurar repetidament un mesurand amb un mateix procediment de mesura

NOTA 1: Cal especificar el valor de la mitjana dels resultats i les condicions experimentals.

NOTA 2: La imprecisió d'alguns procediments de mesura pot variar segons el valor del mesurand.

NOTA 3. Aquest terme, encara que és molt emprat en les ciències de laboratori clínic, no és reconegut per les autoritats metrològiques internacionals.

imprecisió interdiària: imprecisió observada en un laboratori a partir de resultats obtinguts en dies diferents

individu de referència: individu seleccionat amb finalitat comparativa mitjançant uns criteris definits

interval de referència: interval de la distribució de referència definit pels límits de referència, ambdós inclosos.

NOTA: Habitualment, aquest interval conté la fracció 0,95 central dels valors de referència.

límit de referència: valor de la distribució de referència que exclou, amb una probabilitat determinada, una fracció d'aquesta distribució

NOTA: Habitualment s'exclouen les fraccions 0,025 de cada extrem de la distribució.

mesurand: magnitud particular sotmesa a una mesura

mostra de referència: subconjunt d'una població de referència constituït per un nombre d'individus estadísticament representatiu

població de referència: conjunt de tots els individus de referència

procediment de mesura: conjunt d'operacions, descrites de manera específica, que s'utilitzen per efectuar mesures particulars segons un mètode concret

NOTA: En les ciències de laboratori clínic aquest concepte sovint es denomina *procediment analític*.

procediment premetroloògic: conjunt d'operacions, descrites de manera específica, que s'utilitzen per obtenir les mostres clíniques i preparar-les abans de mesurar-les

sistema de mesura: conjunt d'instruments de mesura i altres equips que, agrupats, permeten mesurar una o més magnituds

valor de referència: valor d'una magnitud obtingut en un individu de referència

3 Teoria dels valors de referència

La sèrie de documents de la IFCC sobre valors de referència (9-13) constitueix el nucli principal de la teoria dels valors de referència. Aquests documents de la IFCC descriuen els conceptes fonamentals de la teoria dels valors de referència i recomanen els procediments de selecció dels individus de referència i els procediments estadístics per a l'estimació dels intervals de referència i dels límits corresponents.

Aquesta guia assumeix les recomanacions contingudes en els documents de la IFCC sobre els procediments esmentats.

4 Disseny i realització de la producció multicèntrica de valors de referència fisiològics

4.1 Selecció dels laboratoris clínics participants

Els laboratoris clínics participants han de ser fiables des del punt de vista metrològic. Això es pot presumir d'un laboratori si durant els últims anys té organitzat el control intern de la qualitat i ha participat en programes d'avaluació externa de la qualitat.

Donada la dificultat d'aconseguir individus de referència, des del punt de vista pràctic sembla raonable que hi participi un nombre de laboratoris clínics que permeti que cadascun d'ells només hagi d'aconseguir entre 10 i 20 individus de referència. Per tant, cal saber el nombre d'individus de referència necessaris per decidir el nombre de laboratoris de referència participants.

D'altra banda, atès que els laboratoris clínics participants han de representar la major part de l'àrea geogràfica a la que s'han d'aplicar els límits de referència, el nombre necessari de laboratoris clínics s'ha de distribuir de manera que estiguin representats els nuclis més importants de població.

4.2 Selecció dels individus de referència

Per a la producció de valors de referència fisiològics cal seleccionar un nombre de persones sanes que des del punt de vista estadístic sigui suficient per estimar els límits corresponents. Si hi ha factors de variabilitat biològica que afectin a les magnituds biològiques en estudi, pot ser que calgui dividir la població de referència en subpoblacions més homogènies des del punt de vista biològic i, conseqüentment, que calgui un nombre d'individus de referència sans més gran.

Els individus de referència seleccionats han de donar el seu consentiment informat sobre la seva participació en el projecte.

4.2.1 Criteris de partició

La possible divisió en subpoblacions de la població de referència depèn de la intensitat amb que els diversos factors de variabilitat biològica afectin les magnituds biològiques en estudi. Els principals factors de variabilitat biològica a tenir en compte són el sexe, l'edat, la fase del cicle menstrual i l'origen ètnic.

Fins ara no s'ha demostrat que per a alguna magnitud biològica existeixi un ritme estacional que impliqui fer particions segons l'estació en què s'hagi obtingut la mostra.

No obstant això, de vegades l'establiment d'una partició no aporta cap benefici diagnòstic. Per decidir si val la pena fer una partició es pot aplicar la prova

estadística descrita per Harris i Boyd per aquesta finalitat (14,15).

4.2.2 Nombre d'individus de referència

La IFCC recomana que si la distribució dels valors de referència -o d'una transformació matemàtica d'aquests valors- segueix la llei de Laplace-Gauss, cal un mínim de 40 individus de referència; en cas contrari cal un mínim de 120 individus de referència per estimar els límits de referència (12).

4.2.3 Criteris d'inclusió *a priori* d'un individu de referència

El criteri principal per acceptar una persona com a individu de referència per a la producció de valors de referència fisiològics és que aquesta persona estigui sana. Però, com se sap, és molt difícil saber si una persona aparentment sana ho està de debò, degut, principalment, a què hi ha malalties que poden cursar -total o parcialment- de forma subclínica i passar desapercebudes. Això imposa un cert pragmatisme a l'hora d'acceptar individus de referència presumptament sans.

Els individus de referència han de ser del sexe i l'edat que s'hagi establert. A més, llevat dels casos en què s'hagi demostrat que no és necessari, cal tenir en compte que:

- no han de tenir cap dels factors detectables en una entrevista informal, o en una visita mèdica, que poden modificar els valors de les magnituds biològiques en estudi;
- no han d'haver pres aliments sòlids ni líquids com a mínim des de 8 h abans de l'obtenció de la mostra;
- el dia anterior a l'obtenció de la mostra no han d'haver pres un sopar amb una aportació energètica superior a 2000 J, la qual cosa s'aconsegueix amb un sopar lleuger [atenció: per a algunes magnituds biològiques cal seguir una dieta especial els dies previs a l'obtenció de la mostra, com ara les magnituds relacionades amb les catecolamines o les metanefrines]
- no han d'estar sotmesos a cap tipus de tractament farmacològic o dietètic;
- no han de ser obesos (segons l'índex de Ketlet (16)) ni excessivament prims;
- no han de tenir antecedents de malalties greus o d'intervencions quirúrgiques en els darrers tres mesos, ni malalties lleus o moderades en els últims 30 dies;
- no han d'haver fet un exercici molt intens o haver patit un estrès important en les darreres 24 h;

- les dones no han d'estar embarassades (en cas de dubte cal confirmar-ho) ni han de prendre anticonceptius orals.

Els individus de referència poden prendre els xenobiòtics comuns (tabac, cafeïna o etanol) en les quantitats d'ús social habitual, a no ser que estigui descrit que modifiquen els valors de les magnituds biològiques en estudi.

De cada individu de referència, la persona encarregada d'obtenir la mostra ha d'emplenar una fitxa on quedi constància de les dades relacionades amb els punts esmentats.

4.2.4 Criteris d'exclusió a posteriori

Als individus de referència, a més de mesurar les magnituds incloses en l'estudi, se'ls ha de mesurar la concentració de substància d'hemoglobina(Fe) en la sang, per tal d'excloure els individus amb valors fora de l'interval de referència fisiològic [dones: (7,4-10,0) mmol/L; homes: (8,8-11,3) mmol/L]. També se'ls ha de mesurar la concentració de glucosa en el plasma i excloure aquells individus que pateixin alguna forma d'intolerància a la glucosa segons els criteris de l'Organització Mundial de la Salut (17).

En cas que d'un individu es disposi d'alguna informació addicional que indiqui que el valor d'alguna propietat biològica -que no formi part de l'estudi- es considerés patològic, aquest individu serà exclòs de l'estudi.

4.3 Sistema de mesura

4.3.1 L'instrument

S'ha de descriure la marca, el model i el número de sèrie dels instruments utilitzats i qualsevol altra informació que es cregui necessària per poder conèixer la traçabilitat dels valors de referència.

4.3.1 Els reactius i els calibradors

Tots els laboratoris clínics participants han d'usar reactius i calibradors dissenyats per a l'analitzador que es tracti. S'ha d'enregistrar totes les referències i lots d'aquests productes.

S'ha d'enregistrar la traçabilitat dels calibradors i la incertesa dels valors assignats pel fabricant.

Si el sistema de mesura consisteix en un conjunt format per un instrument, uns reactius i uns calibradors, els laboratoris clínics participants han d'usar reactius i calibradors dissenyats per a l'instrument que es tracti. S'ha d'enregistrar totes

les referències i lots d'aquests productes.

4.3.2 Els materials de control

En totes les sèries de mesures que continguin les mostres dels individus de referència tots els laboratoris participants han d'usar els mateixos materials de control, què han de ser dels mateixos lots. Aquests materials de control han de tenir un valor assignat pel fabricant.

4.4 Obtenció de les mostres de referència

Les mostres s'han d'obtenir de dimarts a divendres en el mateix laboratori que es faran les mesures; el dilluns s'exclou per tal d'evitar els possibles excessos del cap de setmana. Cada laboratori clínic participant ha d'obtenir les mostres de sang dels individus de referència entre les 08:00 i les 10:00 h. Tant l'obtenció com la manipulació i l'emmagatzematge de les mostres de sang es farà segons els procediments habituals de cada laboratori clínic participant.

L'orina matutina, l'orina de 24 h i la resta de fluids biològics s'han d'obtenir i manipular segons els procediments habituals de cada laboratori clínic participant.

De totes les mostres clíniques, com a mínim, s'han de conservar dues alíquotes a -20 °C, o menys, per poder repetir alguna mesura si és necessari.

5 Procés de mesura

Els laboratoris participants han de fer totes les mesures amb el mateix retard respecte al moment de l'obtenció de la mostra que ho fan en condicions ordinàries i han d'utilitzar el mateix procediment de mesura.

En cada sèrie de mesures, a més dels materials de control que permetran verificar l'acceptació de la sèrie de resultats, s'ha d'incloure el material de control amb valors "fisiològics" que l'empresa promotora ha subministrat per produir els valors de referència.

De cada sèrie de mesures s'han de conservar, a més dels valors de referència obtinguts, les dades del calibratge, els resultats de tots els materials de control, els números de lot dels reactius, dels calibradors i dels materials de control i el nom de qui ha fet les mesures.

6 Procés de tractament de les dades

Per a cadascuna de les magnituds biològiques s'ha d'aplicar el protocol següent:

1. En cadascun dels diferents conjunts de valors de referència obtinguts per cada laboratori participant s'ha d'investigar la presència de valors aberrants amb el mètode de Dixon (18).
2. La hipòtesi que els diferents conjunts de valors de referència obtinguts per cada laboratori participant són mostres de la mateixa població s'ha de verificar mitjançant la prova d'anàlisi de la variància unidireccional per rangs de Kruskal-Wallis (19). Si un conjunt és significativament diferent dels altres, s'ha d'eliminar i estudiar les causes d'aquesta diferència.

Si la causa de la diferència fos la diversitat biològica de la població local, els laboratoris clínics que servissin a aquesta població local no haurien d'utilitzar els límits de referència multicèntrics.

Si la causa no fos biològica sinó metrològica, per poder utilitzar els límits de referència multicèntrics el laboratori clínic "diferent" ha d'adequar la seva qualitat metrològica a la de la resta de laboratoris participants i tornar a mesurar les mostres clíniques dels individus de referència i tornar a l'inici del punt 2 d'aquest apartat.

Els conjunts de valors de referència obtinguts pels diferents laboratoris participants que no presentin diferències significatives entre si es barregen i passen a ser els *valors de referència multicèntrics*.

3. La necessitat de fer particions dels valors de referència multicèntrics per sexe, si hi ha < 60 individus per grup, s'ha de verificar mitjançant la prova U de Mann-Whitney (19), però si hi ha ≥ 60 individus per grup s'ha d'utilitzar la prova de Harris i Boyd (14,15). La necessitat de fer particions dels valors de referència multicèntrics per edats es verificarà mitjançant la correlació d'Spearman (19).
4. A cadascun dels grups homogenis de valors de referència multicèntrics se'ls aplicarà la prova Anderson-Darling, o una altra d'equivalent, per esbrinar si segueixen la llei de Laplace-Gauss (20). Si no la segueixen, s'aplicarà la mateixa prova a les transformacions logarítmiques o d'arrel quadrada.
5. Els límits de referència corresponents als valors de referència multicèntrics s'han d'estimar seguint les recomanacions de la IFCC, com si aquests valors haguessin estat produïts per un únic laboratori clínic (un laboratori clínic virtual) (5-8).

7 Qualitat metrològica durant el període de producció dels valors de referència

Amb el conjunt dels resultats obtinguts amb el material de control amb valors "fisiològics" per tots els laboratoris participants, s'ha d'estimar la imprecisió interdiària i l'error sistemàtic relatiu multicèntrics que afecta als valors de

referència multicèntrica.

S'ha d'acceptar com a inconvenient menor que la imprecisió interdiària multicèntrica (del laboratori virtual) serà més gran que cadascuna de les imprecisions interdiàries dels laboratoris clínics participants.

L'error sistemàtic relatiu pot estar referit a diversos materials de referència amb qualitat metrològica diferent. L'ús preferent d'aquests materials de referència és el següent:

1. Material de referència certificat (pot ser que no existeix).
2. Material de control utilitzat en un programa d'avaluació externa de la qualitat i del qual hom disposa d'un valor consensual. Si el valor de la magnitud biològica considerada és traçable a una unitat SI i no es tracta d'una concentració catalítica, el valor consensual serà la mitjana, o la mediana, de la barreja de tots els resultats de control, sigui quin sigui el procediment de mesura emprat. Si es tracta d'una concentració catalítica o d'una magnitud biològica els valors de la qual no són traçables a una unitat SI (una concentració de substància arbitrària, per exemple), el valor consensual serà la mitjana, o la mediana, de la barreja dels resultats de control obtinguts pels laboratoris que utilitzin el mateix procediment de mesura.
3. Material de control amb valor assignat pel fabricant per al procediment de mesura que es tracti.

Naturalment, mentre estiguin en ús els límits de referència estimats s'ha de mantenir la qualitat metrològica existent durant el període de producció dels valors de referència. Si la qualitat metrològica canvia irreversiblement hi ha dues solucions: (I) produir nous valors de referència o (II), si només s'ha modificat l'error sistemàtic, corregir els límits de referència.

8 Informació en els manuals d'utilització i en els prospectes

Als manuals d'utilització i prospectes subministrats pel fabricant del sistema de mesura, junt amb els límits de referència multicèntrics (de cada partició, si s'escau) s'ha de fer constar:

- la regió geogràfica on viuen els individus de referència;
- la imprecisió interdiària multicèntrica (del laboratori virtual) a concentracions fisiològiques;
- l'error sistemàtic relatiu multicèntric (del laboratori virtual) a concentracions fisiològiques;

- la traçabilitat dels calibradors, i la incertesa dels seus valors, emprats pels diversos laboratoris participants.

9 Bibliografia

1. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. Clin Chim Acta 1987;165:111-8; J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337-42.
2. International Organization for Standardization. Medical laboratories - particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO; 2003.
3. European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. Official Journal of European Communities 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37.
4. Cruz Carlos LM, Monge Azemar N. Informe del II Simpòsium Europeu sobre El laboratori clínic i la indústria del diagnòstic *in vitro*. "Valors de referència fisiològics: un negoci en comú?" In vitro veritas 2003;4, art 46: <www.acclc.cat>
5. Andrew CE, Hanning I, McBain AM, Moody D, Price A. A model for a multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. Clin Chem Lab Med 2000;38:1013-9.
6. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Gomà-Llongueras M, Alumà-Trullàs A, Aramendi-Ramos M, Castaño-Vidriales JL, Esteban-Salan M, Graells-Ferrer M, Jiménez-González A, Jiménez-Lobo C, López-Esparza M, Parés-Pollán L, Regúlez-Uranga M, Riesco-Prieto M, Rodríguez-Camba A, Vidal-Martínez J. Regional reference values for some quantities measured with the ADVIA Centaur analyser. A model of co-operation between the *in vitro* diagnostic industry and clinical laboratories. Clin Chem Lab Med. 2001;39:166-9.
7. Fuentes-Arderiu X, Ferré-Masferrer, M, González-Alba JM, Escolà-Aliberas J, Balsells-Roselló D, Blanco-Cristobal C, González-Cruz E, Ibarz-Escuer M, Latorre-Marcellán P, Lugo-Arocena J, Mar-Medina C, Muros-de-Fuentes M, Vicens-Manero M. Related Articles, Links Multicentric reference values for some quantities measured with Tina-Quant reagents systems and RD/Hitachi analysers. Scand J Clin Lab Invest. 2001;61:273-6.
8. Fuentes-Arderiu X, Ferré-Masferrer, González-Alba JM, Villarino-González MI, Arrimadas-Esteban E, Cabrero-Olivé D, Cándenas-Arroyo

- M, García-García D, García-Lario JV, Idoate-Cervantes I, León-López C, López-Lazareno N, Mar-Medina C, Martí-Marcet I, Mauri-Dot M, Pérez-Valero V, Reta-Manterola A, Sánchez-Eixeres MR. Multicentric reference values for some quantities measured with the Elecsys 2010 analyser. *Clin Chim Acta* 2001;304:143-6.
9. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individual for the production of reference values. *Clin Chim Acta* 1987;170:S1-S12; *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:639-44.
 10. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of the specimens for the production of reference values. *Clin Chim Acta* 1988;177:S3-S11; *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:593-8.
 11. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Clin Chim Acta* 1991;202:S5-S11; *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:531-5.
 12. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clin Chim Acta* 1987;170:S13-S32; *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645-56.
 13. International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Hæematology. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation or observed values related to reference values. *Clin Chim Acta* 1987;170:S33-S42; *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:657-62.
 14. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36:265-70.
 15. Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Dekker, 1995.
 16. West KM. Computing and expressing degree of fatness. *JAMA* 1980;243:1421-2.
 17. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: WHO; 1999.
 18. Dixon DJ. Processing data for outliers. *Biometrics* 1953;9:74-89.

19. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd. Ed. New York: Wiley; 1980:229-37.

20. Stevens MA, D'Agostino RB. Goodness of fit techniques. New York: Marcel Dekker; 1986.

¹ Membres del Comitè durant la preparació d'aquest document: D. Dot i Bach (presidenta), M.D. Fernández i Delclós, X. Fuentes i Arderiu, J. Miró i Balagué, N. Miserachs i Busqué, J. Nicolau i Costa, J.L. Vives i Corrons.

² Servei de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat.

³ Roche Diagnostics, Barcelona.

⁴ Laboratori Clínic Barcelonès Nord, DAP Badalona i Sant Adrià, Badalona.

⁵ Laboratori d'Anàlisis Clíniques, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa.

⁶ Laboratori de L'Hospital de L'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral, l'Hospitalet de Llobregat.

Citació recomanada per a aquest document:

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guia per a la producció de valors de referència multicèntrics. In vitro veritas 2003;4, art. 56: <www.acclcat.com>