

Guía de Trazabilidad Metrológica de los Valores Asignados a los Calibradores y Material de Control Empleados por el Laboratorio Clínico

México, enero de 2015

Derechos reservados ©

PRESENTACIÓN

Durante la evaluación de la competencia técnica de los laboratorios clínicos, la demostración de la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control requiere la aplicación de criterios técnicos uniformes y consistentes que aseguren la calidad del resultado final obtenido por el cliente.

Con el propósito de desarrollar esta guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control, la entidad mexicana de acreditación, a. c., solicitó al Centro Nacional de Metrología su participación en la elaboración de la “Guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control empleados por el laboratorio clínico”. Este trabajo ha sido realizado con el financiamiento del Fondo de Apoyo para la Micro, Pequeña y Mediana Empresa (FONDO PYME), auspiciado por la Secretaría de Economía mediante el proyecto aprobado con folio FP 2007-1605 de nombre “Elaboración de Guías Técnicas sobre Trazabilidad e Incertidumbre para la medición que permitan el fortalecimiento del Sistema Nacional de Acreditación de Laboratorios de ensayo y calibración”. El Subcomité de evaluación de Laboratorios Clínicos participó en la elaboración de la Guía y su participación está orientada a transmitir sus conocimientos y experiencias técnicas en la puesta en práctica de las Políticas de Trazabilidad y de Incertidumbre establecidas por ema, mediante el consenso de sus grupos técnicos de apoyo. La incorporación de estos conocimientos y experiencias a las Guías, las constituyen en referencias técnicas para usarse en la evaluación de la competencia técnica de los laboratorios clínicos.

En este trabajo, el CENAM se ocupa, entre otras actividades, de proponer criterios técnicos sobre la materia, validar los documentos producidos, procurar que todas las opiniones pertinentes sean apropiadamente consideradas y asegurar la consistencia de la Guía con los documentos de referencia indicados al final de este documento.

La elaboración de esta Guía está vinculada con la responsabilidad que comparten los laboratorios clínicos acreditados de ofrecer servicios con validez técnica, en el marco de la evaluación de la conformidad, tomando en cuenta que la información que transmiten a los médicos es fundamental para permitirles brindar servicios con la calidad y confiabilidad que requieren los pacientes.

La calidad de estos servicios se apoya en la confiabilidad y uniformidad de las mediciones, cuyo fundamento está establecido en la trazabilidad y en la evaluación de la incertidumbre de las mismas. Esta Guía es una referencia técnica en la que encontrarán un apoyo para el aseguramiento de las mediciones los que realizan la práctica rutinaria de los servicios acreditados de medición, así como los que evalúan la competencia técnica de los laboratorios.

La Guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control empleados por el laboratorio clínico, no reemplaza a los documentos de referencia en que se fundamentan las políticas de trazabilidad e incertidumbre de ema. La Guía aporta criterios técnicos que servirán de apoyo a la aplicación de la norma NMX-EC-15189-IMNC vigente. La consistencia de la Guía con esta norma y con los demás documentos de referencia, permitirá lograr el propósito de asegurar la confiabilidad y validez técnica de los resultados emitidos por los laboratorios clínicos.

Dr. Héctor O. Nava Jaimes

Director General

Centro Nacional de Metrología

María Isabel López Martínez

Directora Ejecutiva

entidad mexicana de acreditación, a.c.

AGRADECIMIENTOS

La entidad mexicana de acreditación expresa su reconocimiento al Fondo de Apoyo para la Micro, Pequeña y Mediana Empresa (FONDO PYME), auspiciado por la Secretaría de Economía, por haber proporcionado los recursos financieros para la elaboración de este documento, mediante el proyecto aprobado con folio FP2007-1605 de nombre “Elaboración de guías técnicas sobre trazabilidad e incertidumbre para la medición que permitan el fortalecimiento del Sistema Nacional de Acreditación de Laboratorios de Ensayo y Calibración” y por este medio hace patente su sincero reconocimiento y agradecimiento a la Secretaría de Economía, a la Subsecretaría para la Pequeña y Mediana Empresa, a la Dirección General de Desarrollo Empresarial y Oportunidades de Negocio, y a los profesionales que aportaron su tiempo y conocimiento en su desarrollo, destacando a los responsables de la elaboración.

**GRUPO DE TRABAJO
QUE PARTICIPÓ EN LA ELABORACIÓN DE ESTA GUÍA TÉCNICA**

Nicolás Rogelio Eric Barlandas Rendón - Universidad Autónoma de Guerrero.

Elizabeth Campos García - Laboratorio de Asesoría y Servicio Referido S.A. de C.V.

Ángela Gudiño Ramírez - Carpermor, S.A. de C.V.

Guadalupe Hernández Morales - Productos Roche S.A. de C.V.

Enedina Jiménez Cardoso - Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Marcela Martínez Palacios - Biomédica de Referencia S.A. de C.V.

Erik Mendoza Sedeño - Bio-Rad, S.A.

Sandra Quintana Ponce - Laboratorio Bioclin, S.A. de C.V.

Ignacio Reyes Ramírez - Laboratorio Clínico Profesional Reforma, S.A. de C.V.

Eva Rosas García - entidad mexicana de acreditación, a.c.

Marco Antonio Avila Calderon - CENAM.

Miryan Balderas Escamilla - CENAM.

Mauricio Maldonado Torres - CENAM.

Yoshito Mitani Nakanishi - CENAM.

Melina Pérez Urquiza - CENAM.

Un agradecimiento especial al Dr. Gabriel Migliarino por sus contribuciones en la elaboración de la presente guía, a la compañía BIO-RAD, S.A. y a PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V. por proporcionar la información para la elaboración de los ejemplos de esta guía.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
GRUPO DE TRABAJO	5
1. PROPÓSITO DE LA GUÍA TÉCNICA	7
2. OBJETIVO	7
3. ALCANCE DE LA GUÍA TÉCNICA	7
4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES	8
5 RESPONSABILIDADES.....	13
6. TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES	13
7. INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN	33
8. VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE MEDICIÓN	34
10. REFERENCIAS	35
ANEXO A. EJEMPLOS PARA LOS CINCO CASOS DE LAS CADENAS DE TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIÓN EN EL LABORATORIO CLÍNICO	36

1. PROPÓSITO DE LA GUÍA TÉCNICA

Esta Guía resulta principalmente de la revisión de la guía ISO 17511:2003 [1]. Tiene el propósito de estudiar el establecimiento de la trazabilidad de las mediciones realizadas por los laboratorios clínicos, acompañando el estudio con algunos ejemplos. En este documento se estudian situaciones diferentes sobre la trazabilidad de los valores asignados a calibradores y materiales de control de la veracidad que se utilizan en las mediciones que se realizan en laboratorios clínicos.

2. OBJETIVO

Establecer las bases para identificar las diferentes rutas de trazabilidad del resultado de la medición, aplicables a los procedimientos cuantitativos y semi cuantitativos que se realizan en los laboratorios clínicos.

3. ALCANCE DE LA GUÍA TÉCNICA

Esta guía la deben aplicar los laboratorios clínicos que se encuentren en alguna etapa del proceso de acreditación ante la ema. Aplica a todos los procedimientos de exámenes cuantitativos y semi-cuantitativos del alcance de la acreditación, aún cuando dichos procedimientos ya estén implementados previamente en el laboratorio

La guía especifica cómo asegurar la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control previstos para establecer o verificar la veracidad de la medición, así como de los resultados de examen emitidos por el laboratorio.

La guía no es aplicable a:

- a) Materiales de control que no tienen un valor asignado y se utilizan solamente para evaluar la precisión de un procedimiento de medición, ya sea su repetibilidad o reproducibilidad (materiales de control de la precisión);
- b) Materiales de control previstos para fines de control entre laboratorios diferentes de la misma institución y que son suministrados con intervalos de valores aceptables recomendados, cada intervalo obtenido por consenso entre laboratorios de diferentes instituciones respecto a un procedimiento de medición especificado, y con valores límites que no tienen trazabilidad metrológica.
- c) Correlación entre resultados de dos procedimientos de medición del mismo nivel metrológico, que se supone miden la misma magnitud de medición, porque tal correlación “horizontal” no proporciona trazabilidad metrológica.
- d) Calibración derivada de la correlación entre los resultados de dos procedimientos de medición de niveles metrológicos diferentes, pero con magnitudes cuyos analitos tienen características diferentes.

- e) Propiedades que implican escalas nominales, es decir, en las que no interviene ninguna magnitud de medición (por ejemplo la identificación de células sanguíneas).

4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Análito: Componente de un sistema a ser medido químicamente. [2]

Nota 1: Generalmente, un analito se mide a partir de una muestra del sistema.

Nota 2: Un analito corresponde al mensurando en mediciones químicas.

Calibración: Operación que bajo condiciones específicas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer un relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación. [3]

Nota 1: Una calibración puede expresarse mediante una declaración, una función de calibración, un diagrama de calibración, una curva de calibración o una tabla de calibración. En algunos casos, puede consistir en una corrección aditiva o multiplicativa de la indicación con su incertidumbre correspondiente.

Nota 2: Conviene no confundir la calibración con el ajuste de un sistema de medida, a menudo llamado incorrectamente "autocalibración", ni con una verificación de la calibración.

Nota 3: Frecuentemente se interpreta que únicamente la primera etapa de esta definición corresponde a la calibración.

Calibrador (material de calibración): Material de referencia cuyo valor se utiliza para la variable independiente en una función de calibración. [1]

Calibrador de trabajo del fabricante: Material que debe tener su valor asignado de acuerdo a uno o más de los procedimientos de medición seleccionados por el fabricante. Este calibrador algunas veces es llamado "calibrador maestro del fabricante" (o calibrador interno). El material de calibración debe demostrar conmutabilidad a través de un procedimiento de medición seleccionado por el fabricante y el procedimiento para la calibración. [1]

Calibrador del fabricante: Calibrador propuesto para utilizarse por el fabricante como producto final. [1]

Nota 1: Este debe tener su valor asignado de acuerdo con el procedimiento de medición establecido por el fabricante y su propósito de uso es la calibración del procedimiento de medición de rutina del usuario final.

Calibrador por convención internacional (material de calibración por convención internacional): Calibrador cuyo valor de una magnitud de medición que no es metrológicamente trazable al SI, pero es utilizado por acuerdo internacional como valor de referencia para una magnitud de medición definida. [1]

Conmutabilidad de un material: Grado de concordancia entre la relación matemática del resultado de medición obtenido por dos procedimientos de medición para una magnitud establecida en un material dado, y la relación matemática obtenida para la magnitud en las muestras de rutina. [1]

Efecto de matriz: Influencia de una propiedad de la muestra, diferente al mensurando, sobre la medición del mensurando, de acuerdo a un procedimiento de medición específico y de esta manera sobre su valor medido. [1]

Especificidad analítica: Habilidad del procedimiento de medición para medir únicamente el mensurando. [1]

Incertidumbre de medida: Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos al mensurando, a partir de la información que se utiliza. [3]

Magnitud de influencia: Magnitud que no es el mensurando pero que afecta el resultado de la medición. [1]

Magnitud: Propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia. [3]

Material de control de la veracidad: Material de referencia que se emplea para evaluar el sesgo de una medición de un sistema de medición. [1]

Nota 1: Los materiales de control de la veracidad deberán tener un valor único asignado a través de las tres primeras cadenas de trazabilidad descritas en esta guía.

Los materiales para el control de la veracidad pretenden estimar el sesgo de la medición y su trazabilidad metrológica debe ser de un nivel metrológico igual o más alto que el de los calibradores del fabricante. El valor debe tener una incertidumbre de medición conocida que no debe ser superior a la del calibrador del fabricante.

Cuando se utiliza un material para el control de la veracidad como calibrador, no debe utilizarse el mismo para propósitos de control de calidad.

Estos materiales deben tener conmutabilidad con la matriz de las muestras que serán medidas con el procedimiento de medición bajo control.

Nota 2: Los materiales de control de la precisión suelen venir con un instructivo y con un intervalo de valores para varios equipos y/o métodos de medición.

Material de referencia (MR): Material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades cualitativas. [3]

Material de referencia certificado (MRC): Material de referencia acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas, con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos. [3]

Material de referencia primario: Material de referencia que tiene la mayor jerarquía metrológica cuyos valores son determinados por medio de un procedimiento de medición de referencia primario. [1]

Nota. El concepto de “calibrador primario” es subordinado a “calibrador” y a “material de referencia primario”. El calibrador primario debe tener su valor asignado a través de un procedimiento de medición de referencia primario o indirectamente por la determinación de las impurezas del material por métodos analíticos apropiados. El material usualmente es altamente purificado conteniendo un analito fisicoquímicamente bien definido, estudiado en su estabilidad e integridad de composición y acompañado por un certificado.

Matriz de un material sistema: Totalidad de los componentes en un material excepto el analito. [1]

Mensurando: Magnitud que se desea medir. [3]

Método de medida: Descripción genérica de la secuencia lógica de operaciones utilizadas en una medición. [3]

Metrología: Ciencia de las mediciones y sus aplicaciones. [3]

Nota: La metrología incluye todos los aspectos teóricos y prácticos de las mediciones, cualesquiera que sea su incertidumbre de medida y su campo de aplicación.

Patrón de medida (patrón): Realización de la definición de una magnitud dada, con un valor determinado y una incertidumbre de medida asociada, tomada como referencia. [3]

Patrón internacional de medida (patrón internacional): Patrón de medida reconocido por los firmantes de un acuerdo internacional con la intención de ser utilizado mundialmente. [3]

Patrón primario de medida (patrón primario o calibrador primario): Patrón establecido mediante un procedimiento de medida primario o creado como un objeto elegido por convenio. [3]

Patrón secundario de medida (patrón secundario o calibrador secundario): Patrón establecido por medio de una calibración respecto a un patrón primario de una magnitud de la misma naturaleza. [3]

Patrón de medida de trabajo (patrón de trabajo): Patrón utilizado habitualmente para calibrar o verificar instrumentos o sistemas de medida. [3]

Precisión de medida: Proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas. [3]

Procedimiento de medida: Descripción detallada de una medición conforme a uno o más principios de medida y a un método de medida dado, basado en un modelo de medida y que incluye los cálculos necesarios para obtener un resultado de medida. [3]

Procedimiento de medida de referencia: Procedimiento de medida aceptado para producir resultados de medida apropiados para su uso previsto, para evaluar la veracidad de los valores medidos obtenidos a partir de otros procedimientos de medida, para magnitudes de la misma naturaleza, para una calibración o para la caracterización de materiales de referencia. [3]

Procedimiento de medición de referencia internacional. Procedimiento de medición minuciosamente investigado que produce valores que tienen una incertidumbre de medición de acuerdo con su uso deseado, especialmente en la asignación de veracidad de otros procedimientos de medición para la misma magnitud y en la caracterización de materiales de referencia. [1]

Procedimiento de medida primario: Procedimiento de medida de referencia utilizado para obtener un resultado de medida independientemente de cualquier patrón de medida de una magnitud de la misma naturaleza. [3]

Nota. El Comité Consultivo de Cantidad de Sustancia (CCQM) utiliza el término de “método primario de medida” para este concepto.

Procedimiento de medición establecido por el fabricante: Procedimiento que define un proceso de medición que debe ser calibrado por uno o más de los calibradores de trabajo del

fabricante o calibradores de jerarquía superior y debe estar validado para demostrar la especificidad analítica. [1]

Nota. Este procedimiento puede estar basado en el mismo principio y método de medición que el procedimiento de medición de rutina, pero debe tener una incertidumbre de medición baja.

Procedimiento de medición de rutina del usuario final: Procedimiento que debe describir un sistema de medición, frecuentemente proporcionado por el fabricante, calibrado por uno o más de los calibrantes preparados por el fabricante, mismos que deben traer la referencia a un patrón de mayor jerarquía metrológica. [1]

Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante: Define un sistema de medición, el cual es calibrado por uno o más calibradores primarios o secundarios, siempre y cuando estén disponibles.

Nota: Los fabricantes pueden seleccionar procedimientos de medición que pueden ser procedimientos de medición de referencia secundarios.

Protocolo de transferencia de calibración: Descripción detallada para asignar a un valor de una cantidad a un material de referencia usando una secuencia específica de procedimientos de medición calibrados por materiales de la mayor jerarquía metrológica para el mismo tipo de cantidad. [1]

Sesgo de medida: Valor estimado de un error sistemático. [3]

Trazabilidad metrológica: Propiedad de un resultado de medida por el cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a una incertidumbre de medida. [3]

Validación: Verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto. [3]

Valor verdadero de una magnitud (valor verdadero): Valor de una magnitud compatible con la definición de la magnitud. [3]

Veracidad de medida: Proximidad entre la medida de un número infinito de valores medidos repetidos y un valor de referencia. [3]

Nota. El grado de veracidad es usualmente expresado numéricamente por la medida estadística del sesgo, que está inversamente relacionado con la veracidad y es la diferencia de los valores esperados de una medición y el valor verdadero del mensurando.

5 RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de los laboratorios clínicos en proceso de acreditación o acreditados, el seguir los lineamientos de esta guía en todos los procedimientos de examen semi-cuantitativos y cuantitativos establecidos en el alcance de la acreditación del laboratorio clínico.

Así mismo, es responsabilidad de los evaluadores y expertos técnicos que participan en los procesos de acreditación el verificar la aplicación de esta guía.

6. TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES

6.1 La Metrología en el área de las mediciones clínicas a nivel internacional.

A nivel internacional el desarrollo de la metrología como instrumento para asegurar la confiabilidad de las mediciones se ha desarrollado en las últimas tres décadas a partir de la necesidad de garantizar transacciones comerciales equitativas; y en esta última década, también se ha trasladado la necesidad a ámbitos como el de la salud, específicamente en las mediciones que se realizan con fines de apoyo al diagnóstico médico, mediciones de exámenes clínicos, con ello la contribución al diagnóstico de enfermedades y seguimiento al estado de salud de los pacientes evoluciona a un nivel de confianza sin precedentes.

Organizaciones internacionales en diferentes ámbitos de competencia relacionados, han integrado información que ha permitido desarrollar la infraestructura para que el laboratorio clínico cuente con elementos que permitan establecer la trazabilidad de sus mediciones. Así, el CIPM (The International Committee of Weights and Measures), la IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) y la ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation), unieron esfuerzos en 2002 para constituir el JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine), cuya misión es constituirse como la plataforma mundial para promover y guiar el reconocimiento internacional y la aceptación de la equivalencia de las mediciones del laboratorio clínico, a través del establecimiento de la trazabilidad a patrones de medición apropiados, verificando los lineamientos para el desarrollo de materiales de referencia certificados (MRC), materiales de referencia (MR) y procedimientos de medición de referencia, así mismo, integrando la información de los materiales de referencia certificados disponibles a nivel mundial, con el fin de que los fabricantes de reactivos de diagnóstico in vitro los utilicen para asignar valor a los calibradores provistos para su uso en el desarrollo de los procedimientos de examen y de esta forma asegurar la trazabilidad de las mediciones realizadas en el laboratorio clínico.

El objetivo de obtener comparabilidad de los resultados de medición de los laboratorios de diagnóstico se alcanzará solo cuando puedan ser establecidos sistemas de referencia de uso común en todo el mundo. Un paso crítico para alcanzar este objetivo es establecer la

trazabilidad metrológica de los valores obtenidos usando procedimientos de medición de referencia y materiales de referencia a puntos de referencia aceptados y reconocidos universalmente tales como el Sistema Internacional de Unidades (SI). Recientemente, los requerimientos de trazabilidad metrológica para equipos médicos de diagnóstico a ser importados en la Comunidad Europea han sido codificados. La directiva de la Comunidad Europea de los equipos de diagnóstico in vitro, EC IVDD, por sus siglas en inglés, establece que: “La trazabilidad metrológica de los valores asignados a calibradores y/o materiales de control debe asegurarse a través de procedimientos de medición de referencia y/o materiales de referencia disponibles de la mayor jerarquía metrológica. [10]

A nivel internacional, fue creado el Joint Commite for Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM por sus siglas en inglés. Su propósito es establecer una plataforma mundial para promover y dar orientación sobre la equivalencia aceptada y reconocida internacionalmente de las mediciones en el área clínica y su trazabilidad a referencias apropiadas. En la actualidad, se han desarrollado guías que soportan el trabajo realizado por el comité, estas son: ISO 17511:2003 [1], ISO/IEC 17025:2005 [11] y ISO 18153:2003 [12].

El JCTLM creó dos grupos de trabajo:

- Grupo de trabajo 1. Materiales de referencia (MR) y procedimientos de medición de referencia (PMR).
- Grupo de trabajo 2. Servicios de medición de referencia.

La declaración de cooperación entre el Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM), la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorios de Medicina (IFCC), y la Cooperación de Acreditación Internacional de Laboratorios (ILAC) para el establecimiento del JCTLM puede encontrarse en la página web del BIPM. [4]

El Grupo de Trabajo en MR y PMR del JCTLM tiene a su cargo establecer el proceso de identificación, revisión y publicación de una lista con los materiales de referencia certificados (MRC) de mayor nivel metrológico en concordancia con lo señalado por la Directiva Europea.

La nominación de los procedimientos y/o métodos de medición de referencia y materiales de referencia fue clasificado de acuerdo a los criterios descritos en las guías ISO 15194:2009 [5] e ISO 15193:2009 [6].

Existen publicadas en la página web del BIPM tres listas que incluyen los materiales de referencia de orden superior (MR) y los procedimientos o métodos de medición de referencia (PMR).

La lista I de los MR y PMR para magnitudes químicas bien caracterizadas ó métodos de referencia definidos para mensurandos reconocidos internacionalmente. En ella se incluyen aquellos materiales expresados en las unidades del sistema internacional: electrolitos, enzimas, fármacos, metabolitos y sustratos, hormonas no peptídicas y algunas proteínas.

La lista II, reúne aquellos materiales de referencia para los cuales el mensurado no está completamente definido y/o no hay procedimiento disponible de medición de referencia. Un ejemplo son los materiales de referencia para factores de coagulación, ácidos nucleicos y algunas proteínas. Esta lista también contiene un grupo de sustancias purificadas, las cuales, debido a la ausencia de procedimientos de medición de referencia, no deben usarse directamente para la calibración de métodos de rutina a menos que su conmutabilidad se establezca y/o los efectos de matriz independiente se hayan probado utilizando los protocolos internacionalmente reconocidos para muestras conmutables. Ambas listas se publicaron por primera vez en abril de 2004 y desde entonces se actualizan con regularidad.

La lista III Materiales de referencia certificados para propiedades nominales. En la escala de su determinación no hay magnitud de medición, por ejemplo ácidos nucleicos.

El procedimiento general a través del cual los métodos o procedimientos y materiales de referencia han sido evaluados para colocarse en las listas puede consultarse en el JCTLM Quality System Document el cual está disponible en las páginas web del BIPM [4] e IFCC [7].

El grupo 2 del JCTLM establece criterios y procesos para listar los servicios de medición de referencia de los laboratorios. Esta lista es dinámica, porque periódicamente se adicionan nuevos materiales, métodos o procedimientos de medición de referencia y servicios de medición de referencia después de un proceso de evaluación y aprobación. Es responsabilidad de los productores notificar a la Secretaria del JCTLM si un material deja de estar disponible ó es sustituido para su comercialización.

Actualmente, el CENAM participa en uno de los grupos de trabajo de este comité que es el de Materiales de referencia y Procedimientos de medición de referencia. Uno de los objetivos de este grupo es proporcionar un soporte práctico a la industria de dispositivos de diagnóstico in vitro a nivel mundial para establecer la trazabilidad metrológica a los valores asignados a los calibradores y/o materiales de control de la veracidad, tal como lo requiere la Directiva Europea sobre este punto.

6.2 Esfuerzos para establecer los patrones biológicos de medición en bioanálisis por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dentro de los esfuerzos recientes para mejorar las mediciones en el campo del análisis clínico mencionado arriba, se introdujeron algunas consideraciones metroológicas, las cuales permiten visualizar que hace falta avanzar de manera similar en el campo de las mediciones biológicas, como se observa en la Tabla 1.

Información generada para química clínica: (IFCC, ISO, INM, IRMM)	Información 2004 sobre las mediciones biológicas
1) Normas de ISO: i) ISO GUIDE 34:2000 “General requirements for the competence of reference materials producers”. [8] ii) ISO 15194:2002 “In vitro diagnostic medical devices- Measurements of quantities in samples of biological origin – Description of reference materials” [5] iii) ISO 17511:2003 “In vitro diagnostic medical devices - Measurements of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials” [1]	1) Normas existentes sobre referencias biológicas: Existen ejemplos basados en la inhabilidad de caracterizar o definir los mensurandos, debido a que se dificulta realizar la medición utilizando métodos físicos o químicos.
2) Métodos de referencia	2) Métodos de referencia
El “sistema de referencia”	No hay principios codificados
Jerarquía de incertidumbre de calibración	Falta de métodos de referencia o de alto orden y falta de principios reconocidos
Trazabilidad	No cuentan con ningún documento que introduzca el cálculo de la incertidumbre, así como el establecimiento de la trazabilidad o la conmutabilidad acordada.
Conmutabilidad	
Unidades SI	Se emplean principalmente unidades internacionales (UI)

Tabla 1. Comparativo de las consideraciones metroológicas en mediciones biológicas por organismos internacionales con las deficiencias del sistema actual encabezado por OMS

6.3 Cadena de trazabilidad metrológica y jerarquía de calibración en las mediciones clínicas

6.3.1 Fundamentos para establecer la cadena de trazabilidad metrológica

Para establecer la cadena de trazabilidad metrológica se debe definir la magnitud medible (mensurando) teniendo como referencia el uso del resultado en una decisión médica.

El objetivo de la trazabilidad de las mediciones es asegurar que las mediciones sean confiables y uniformes. Confiables, en cuanto a que se pueda establecer la validez técnica de los resultados de medición. Uniformes, en cuanto que sean trazables a patrones de referencia que son aceptados como tales y se expresen en términos de unidades del SI.

El término calibración requiere aclaración: en lo que respecta a la calibración en las mediciones físicas, la calibración se aplica en los instrumentos de medición y que es realizada por laboratorios de calibración acreditados (ver 4.2). Para el caso de los laboratorios clínicos, lo que respecta a la calibración en las mediciones analíticas se realiza empleando calibradores (4.3) trazables de acuerdo a lo descrito en esta guía.

En las mediciones físicas, la serie de patrones de medición definida por el vocabulario internacional de metrología (VIM) [3] está clasificada de acuerdo a las jerarquías de calibración: patrón de medida primario, patrón de medida secundario, patrón de medida de transferencia y patrón de medida de trabajo.

Para el caso de las mediciones químicas, es importante identificar los elementos para formar la cadena de trazabilidad que son los sistemas de medición, descritos y utilizados de acuerdo al procedimiento de medición y aquellos que son empleados para calibrar los sistemas de medición. Estos últimos se denominan como materiales de calibración o calibradores trazables (patrones de medición).

La cadena de trazabilidad metrológica de la medición, debe identificar la jerarquía de la calibración descendiente en dirección opuesta, es decir, desde la referencia metrológica de más alta jerarquía hasta el resultado del usuario final.

Cada nivel de la cadena de trazabilidad debe corresponder a un procedimiento de medición con el respectivo sistema de medición o un patrón de medición, siendo este último un material de referencia que funciona como calibrador.

Un patrón de medición dado con un valor asignado debe servir para calibrar el patrón de medición utilizado en el nivel inferior siguiente a través de un procedimiento de medición especificado en un protocolo de transferencia. Es importante considerar que en la calibración se requiere normalmente más de un calibrador, tales calibradores pueden ser de origen diferente o producirse a partir de un patrón de medición, por ejemplo, por dilución.

El valor asignado a un patrón de medición en un nivel dado debe asociarse con una incertidumbre de la medición que debe incluir las contribuciones consecutivas a la incertidumbre provenientes de otros patrones de medición y procedimientos de medición en los niveles más altos de la jerarquía de calibración.

Para asegurar la validez de una cadena de trazabilidad metrológica, la magnitud de medición debe ser la misma a todos los niveles, por lo que debe conocerse o investigarse la especificidad analítica de la descripción de los procedimientos de rutina y el procedimiento de medición de referencia metrológicamente superior (de mayor jerarquía), así como la estabilidad y conmutabilidad de los calibradores. El resultado debe describirse en la documentación técnica del fabricante.

La responsabilidad del fabricante para la descripción de la cadena de trazabilidad metrológica inicia en el valor del calibrador del fabricante y termina en la referencia metrológica superior utilizada por el fabricante (calibrador de trabajo del fabricante). La incertidumbre del calibrador de trabajo del fabricante debe incluir cualquier contribución adicional, tanto de nivel inferior o superior, a la misma.

6.3.2. Estructura y nomenclatura de la cadena de trazabilidad metrológica.

La estructura de una cadena de trazabilidad metrológica debe incluir o referirse a las definiciones de los términos y declaraciones de las propiedades metrológicas de los sistemas de medición y de los materiales de referencia involucrados.

Una cadena de trazabilidad metrológica general a las unidades del SI, incluye los siguientes conceptos, los cuales deben ser identificados:

- a) Unidades del SI de medida, ya sea unidad base o derivada, a la cual debe hacer referencia la trazabilidad metrológica.
- b) Procedimiento de medida de referencia primario.
- c) Calibrador primario.
- d) Procedimiento de medida de referencia secundario.
- e) Calibrador secundario.
- f) Procedimiento de medida seleccionado por el fabricante.
- g) Calibrador de trabajo del fabricante.
- h) Procedimiento de medida establecido por el fabricante.
- i) Calibrador preparado por el fabricante.
- j) Procedimiento de medida de rutina del usuario final.

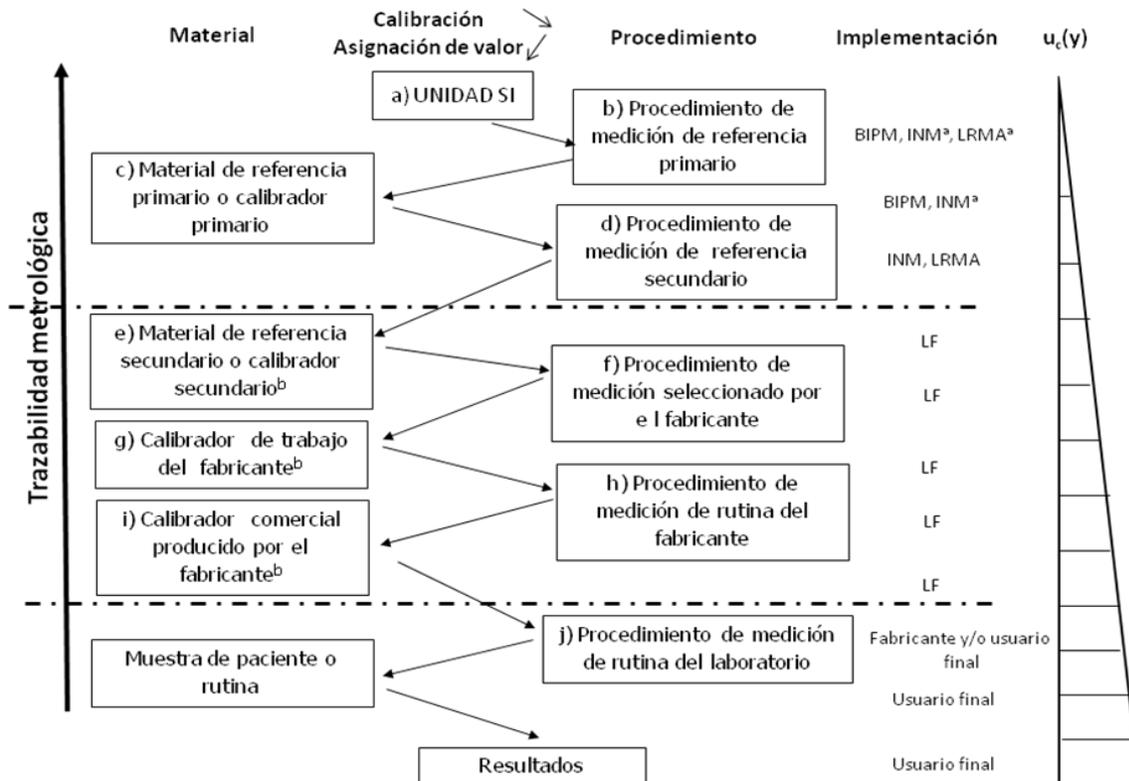


Figura 1. Cadena de trazabilidad metrológica general.

En la figura 1 se muestra en forma general una cadena ininterrumpida de comparaciones de los resultados de medición hacia una unidad del SI, que consta de la secuencia de calibración y asignación de valor, en la que la incertidumbre asociada al valor asignado va creciendo de acuerdo a la ley de propagación de incertidumbre.

Dependiendo de la disponibilidad de los procedimientos de medición y calibradores, la trazabilidad metrológica puede establecerse siguiendo cualquiera de las cinco cadenas de trazabilidad metrológicas descritas en la sección 6.3.3.

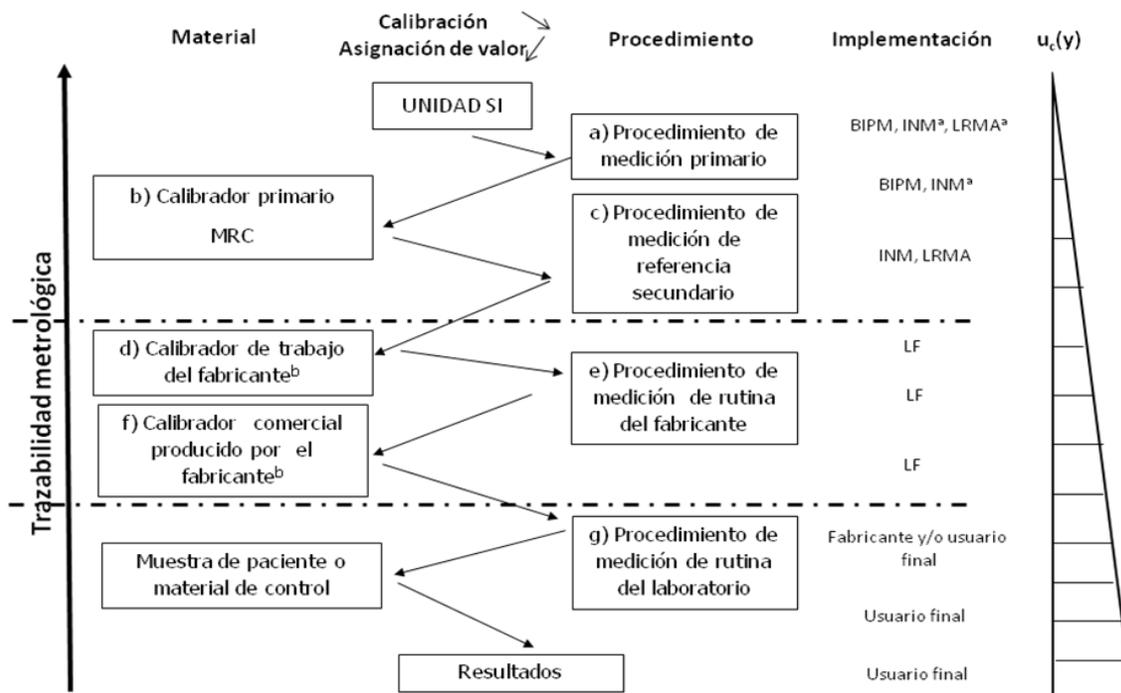
6.3.3. Cadenas de trazabilidad metrológica

6.3.3.1 Caso 1. Se cuenta con un procedimiento de medición de referencia primario y con calibrador (es) primario (s) que son trazables al SI.

Esta cadena de trazabilidad aplica a todos los materiales de referencia y procedimientos de medición de referencia cuya magnitud química está bien caracterizada y se expresa en términos de la unidad de cantidad de sustancia del sistema internacional de unidades. Algunos

de los analitos son: electrolitos, metabolitos, glucosa, colesterol, fármacos, hormonas esteroideas y tiroideas.

En este caso, la trazabilidad metrológica se representa por el esquema que se muestra en la figura 2.



^a Con respaldo de organizaciones científicas/médicas internacionales, por ejemplo: IFCC y OMS.

^b El calibrador puede ser un material con una matriz parecida a la de las muestras de origen humano que han de medirse por el procedimiento de medición de rutina del usuario final.
BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas), INM (Instituto Nacional de Metrología), LRMA (Laboratorio de Referencia de Medición Acreditado), LF (Laboratorio del fabricante).

Figura 2. Cadena de trazabilidad utilizando procedimientos de medición primarios y calibradores primarios con trazabilidad al SI.

En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

- Procedimiento de medida de referencia primario.
- Calibrador (es) primario (s).
- Procedimientos de medida de referencia secundarios.
- Calibradores de trabajo del fabricante.
- Procedimiento de medida de rutina del fabricante.
- Calibrador (es) comercial (es) producido por el fabricante.

Las responsabilidades de la implementación de cada parte de la cadena de trazabilidad se detallan en la sección 6.4 de esta guía.

En la figura 3 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

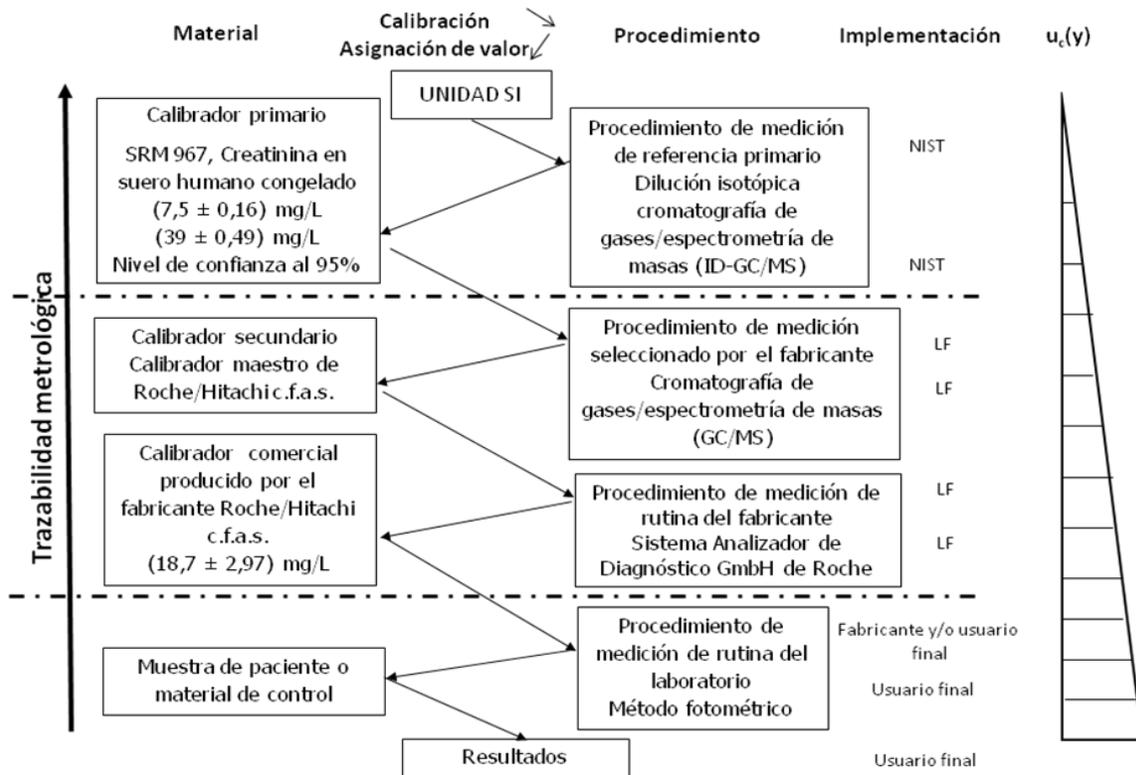


Figura 3. Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición de la creatinina.

En la tabla 1 del anexo A, se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 1.

6.3.3.2. Caso 2. Se cuenta con un procedimiento de medición de referencia aceptado por convención internacional (el cual no es primario), y uno o más calibradores de medición aceptados por convención internacional sin trazabilidad metrológica al SI.

Cuando no exista disponibilidad de ningún material de referencia primario o secundario trazable al SI, el calibrador de la mayor jerarquía metrológica podría ser un calibrador por convención internacional.

Cuando no exista ningún procedimiento de medición de referencia primario o secundario trazable al SI, el procedimiento considerado como de alta jerarquía puede definirse

preferentemente por un procedimiento de referencia de medición por convención internacional.

Para un mensurando cuyos valores no tienen trazabilidad metrológica a las unidades del SI, no es posible definir el procedimiento de medición de referencia primario ni calibrador primario. El procedimiento o calibrador de más alta jerarquía debe ser un procedimiento de medición de referencia aceptado por convención internacional o un material de calibración aceptado por convención internacional o respaldado por un organismo metrológico internacional o una organización científica internacional.

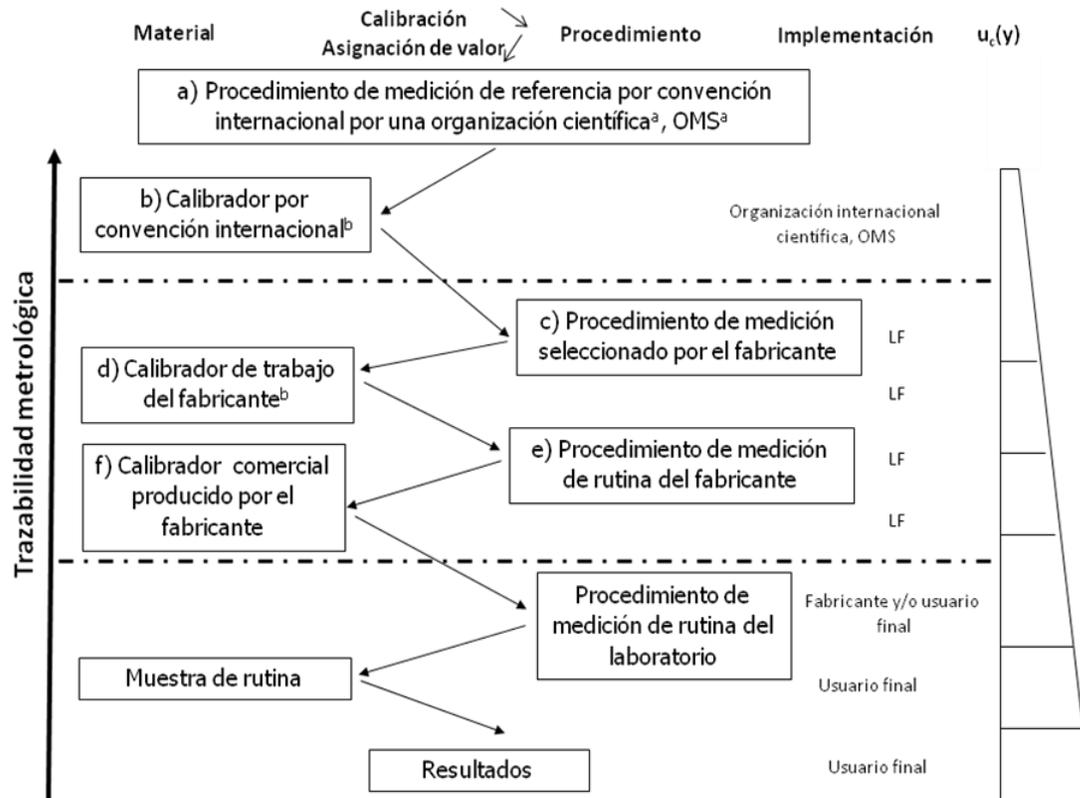
El acuerdo internacional es necesario sobre tales sistemas de medición de referencia sin trazabilidad metrológica a las unidades del SI, para evitar que diferentes sistemas de medición de referencias nacionales o regionales proporcionen resultados diferentes de muestras de pacientes, los cuales carecen de la comparabilidad en el tiempo y en el espacio.

Los materiales de referencia biológica internacionales de la OMS, aún cuando tienen un valor de referencia asignado, incluso aunque están altamente purificados, están relacionados con un procedimiento de medición biológica sin trazabilidad metrológica a las unidades del SI, por lo tanto no pueden denominarse materiales de referencia primarios.

Un procedimiento de medición que proporciona resultados sin trazabilidad metrológica al SI, puede incluir el empleo de equipos de medición que sean trazables a las unidades del SI.

Por ejemplo: equipo para medir volumen, tiempo, masa, presión, etc.

En principio, la trazabilidad para este caso debe establecerse de acuerdo a lo descrito en la figura 4, la cual aplica a magnitudes que implican componentes, tales como la hemoglobina A1c.



^a Con respaldo de organizaciones científicas/médicas internacionales, por ejemplo: IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) y OMS (Organización Mundial de la Salud).

^b El calibrador puede ser material con una matriz parecida a la de las muestras de origen humano que han de medirse por el procedimiento de medición de rutina del usuario final. BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas), INM (Instituto Nacional de Metrología), LRMA (Laboratorio de Referencia de Medición Acreditado), LF (Laboratorio del fabricante).

Figura 4. Cadena de trazabilidad utilizando un procedimiento de medición de referencia por convención internacional (el cual no es primario) y uno o más calibradores de medición por convención internacional sin trazabilidad metrológica al SI.

En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

a) Procedimiento de medición de referencia aceptado por convención internacional.

Para determinar la cantidad de sustancia de la fracción de HbA1c de la hemoglobina en sangre, se emplea la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con detector de Espectrometría de Masas (HPLC/MS).

Actualmente existen los siguientes métodos equivalentes de detección de acuerdo con la base de datos del JCTLM y aprobados por la IFCC:

- 1) Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con Interface de Electrospray y detector de Espectrometría de Masas (HPLC-ESI/MS) o con Electroforesis Capilar y detector UV HPLC-CE/UV. Número de identificación JCTLM DB C1RMP_P16
 - 2) Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con Intercambio Catiónico utilizando una resina Bio-Rex 70 HPLC. Número de identificación JCTLM DB C1RMP_P17
- b) Calibrador por convención internacional.

Para la medición de cantidad de sustancia de hemoglobina (Fe) en sangre, el espectrómetro de absorción es calibrado con el CRM-522 Cianuro de hemoglobina (HiCN) en sangre de bovino hemolizada producido por la Community Bureau of Reference (EU-BCR), con una concentración de $(49,61 \pm 0,08) \mu\text{mol/L}$ de $[\text{Hi}(\text{Fe})\text{CN}]$, en donde la incertidumbre expandida proporcionada es la mitad del intervalo con un nivel de confianza de 0,95. En el siguiente cuadro se muestran, además del CRM-522 otros materiales de referencia existentes para hemoglobina que se han establecido por convención internacional:

Clave	Analito	Cuantificación	Valor Certificado	Incertidumbre expandida	Unidades	Fabricante
BCR-522	Cianuro de Hemoglobina	Absorbancia	0,5457	$\pm 0,0009$	Adimensional	IRMM
BCR-522	Cianuro de Hemoglobina	Fracción masa	800,3	$\pm 1,3$	mg/L	IRMM
BCR-522	Cianuro de Hemoglobina	Cantidad de sustancia	49,61	$\pm 0,08$	$\mu\text{mol/L}$	IRMM
IRMM/IFCC-466	HbA1c/(HbA0 + HbA1c)	Cantidad de sustancia	934	± 22	mmol/mol	IRMM
IRMM/IFCC-467	HbA0/(HbA1c + HbA0)	Cantidad de sustancia	>976	-	mmol/mol	IRMM
JDS Lot 2	HbA1c	Fracción masa	4,04 – 12,63	0,08 – 0,13	%	HECTEF
BCR-405	Hemoglobina glicosilada	Fracción del área del pico	6,29	0,18	%	IRMM

Nota: la incertidumbre expandida se da con un 95 % de nivel de confianza

- c) Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante.

Este se encuentra definido por un sistema de medición, el cual es calibrado con uno o más calibradores primarios o secundarios disponibles.

El fabricante puede emplear un procedimiento de medición de referencia secundario.

- d) Calibrador de trabajo del fabricante. Es definido por el fabricante y su(s) valor(es) es(son) asignado(s) por uno de los siguientes métodos:

- gravimetría, pesando el analito en la forma de un calibrador internacional y pesando la matriz;

- medición, aplicando un procedimiento de medición de referencia seleccionado del fabricante.
- e) Procedimiento de medición de rutina del fabricante, este procedimiento de medición se calibra con uno o más calibradores de trabajo del fabricante y es validado analíticamente. Este puede estar basado en el mismo principio y método de medición que el método de rutina, pero con menor incertidumbre, obtenida por ejemplo a través de un número extenso de réplicas y un estricto sistema de control.

Ejemplo: Espectrofotometría que se utiliza como método de rutina en los laboratorios clínicos.

- f) Calibrador comercial producido por el fabricante.

Puede ser un material con una matriz parecida a las muestras de origen humano que van a ser medidas por los procedimientos de medición de rutina de los usuarios finales.

En la figura 5 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

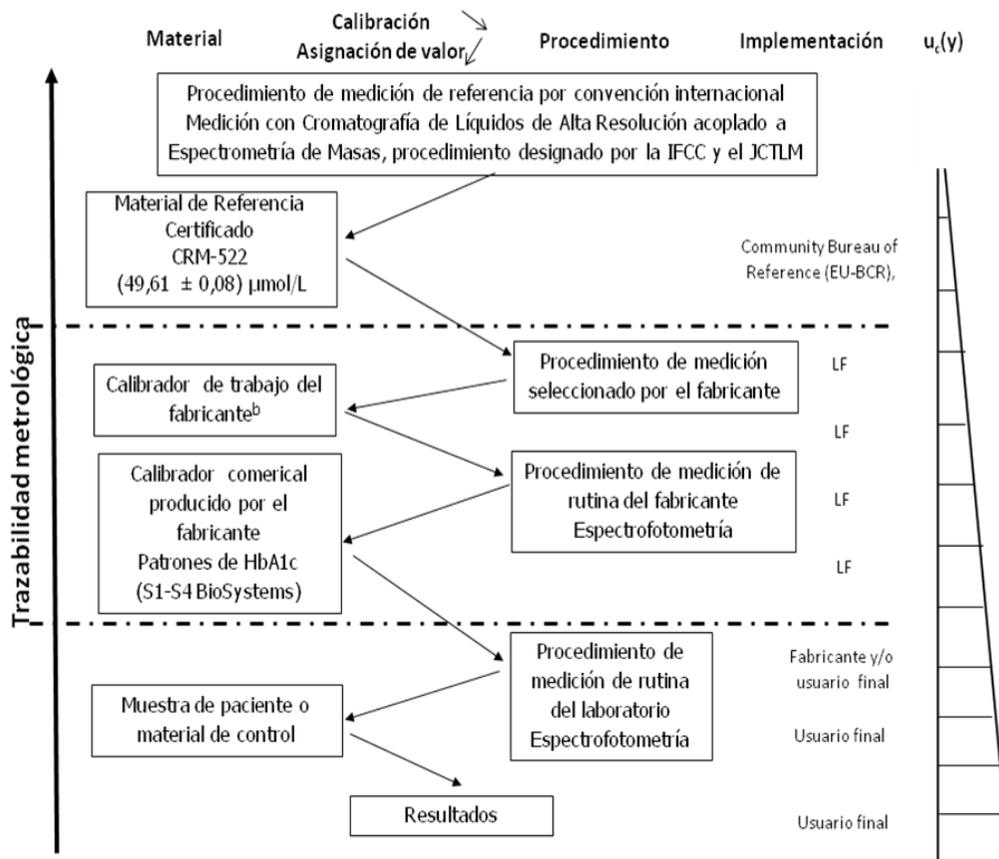
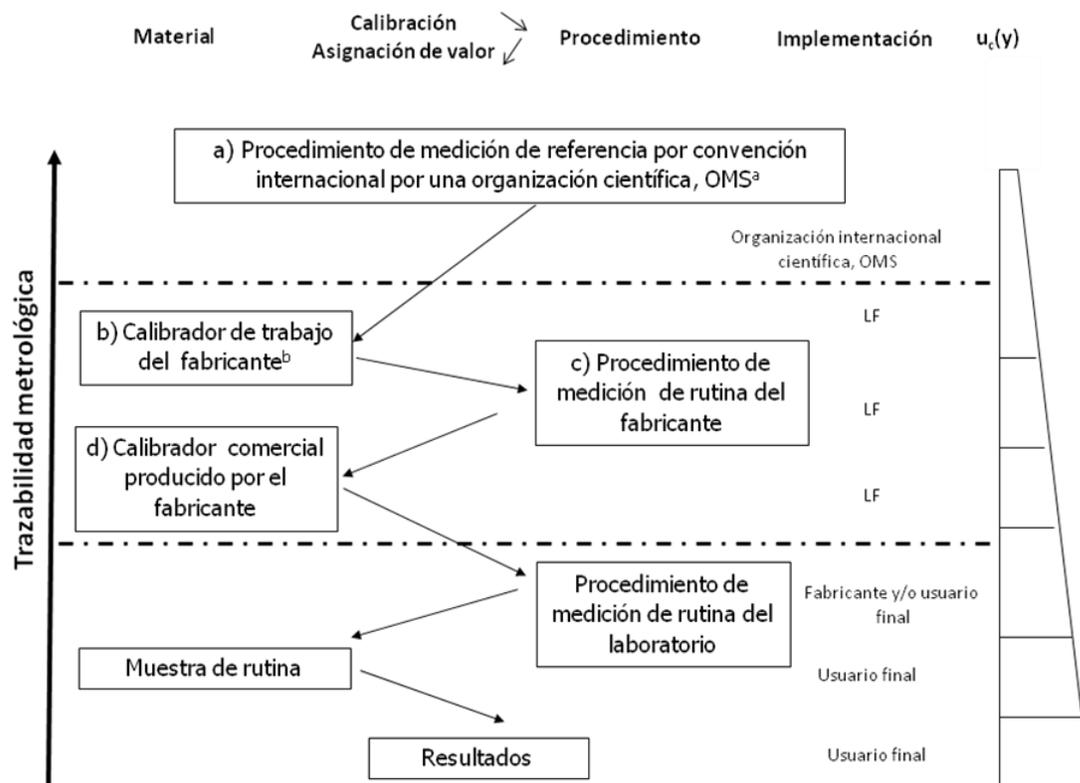


Figura 5. Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición de la hemoglobina.

En la tabla 2 del anexo A, se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 2.

6.3.3.3. Caso 3. Se cuenta con un procedimiento de referencia por convención internacional (el cual no es primario), pero sin calibrador establecido por convención internacional y sin trazabilidad al SI.

Para este caso, la cadena de trazabilidad deberá, en principio, seguir lo establecido en la figura 6. La trazabilidad metrológica se establecerá a un método de referencia por convención internacional que no es primario y que no tienen calibrador internacional convencional. Esta condición aplica, por ejemplo, a HDL colesterol, células sanguíneas y algunos factores hemostáticos.



^a Con respaldo de organizaciones científicas/médicas internacionales, por ejemplo: IFCC y OMS.

^b El calibrador puede ser material con una matriz parecida a la de las muestras de origen humano que han de medirse por el procedimiento de medición de rutina del usuario final. BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas), INM (Instituto Nacional de Metrología), LRMA (Laboratorio de Referencia de Medición Acreditado), LF (Laboratorio del fabricante).

Figura 6. Cadena de trazabilidad utilizando un procedimiento de referencia establecido por convención internacional (el cual no es primario), pero sin calibrador por convención internacional y sin trazabilidad al SI.

En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

- a) Procedimiento de medición de referencia establecido por convención internacional.
- b) Calibrador de trabajo del fabricante.
- c) Procedimiento de medición de rutina del fabricante.
- d) Calibrador comercial producido por el fabricante.

En la figura 7 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

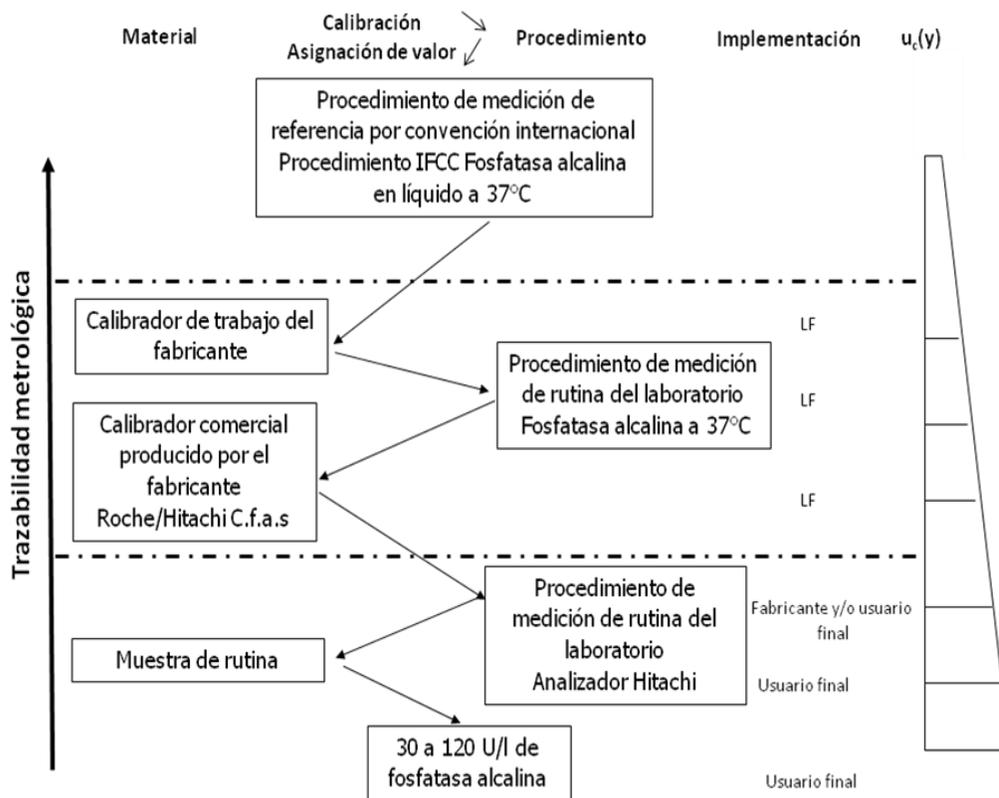


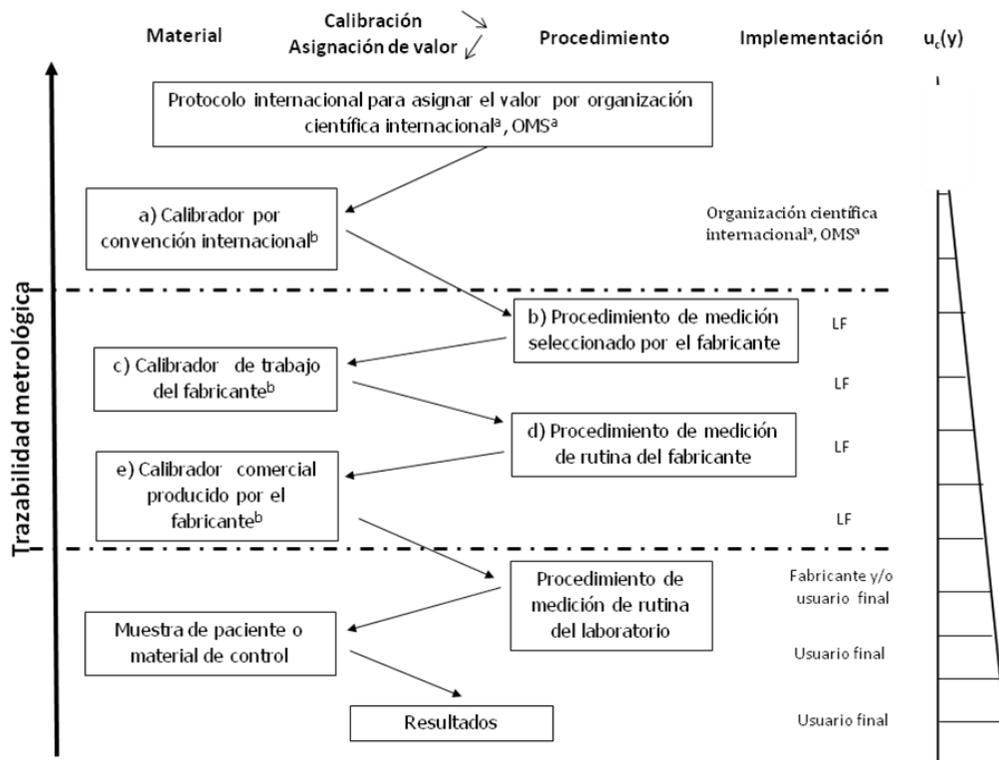
Figura 7 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición de fosfatasa alcalina.

En la tabla 3 del anexo A, se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 3.

6.3.3.4. Caso 4. Se cuenta con un calibrador por convención internacional (el cual no es primario) sin procedimiento de medición de referencia por convención internacional y sin trazabilidad metrológica al SI.

En este caso, uno o más de los materiales de calibración establecidos por convención internacional (utilizados como calibradores), cuentan con un protocolo para la asignación de sus valores, pero no existe un procedimiento de medición de referencia establecido por convención internacional. Esta condición aplica a cerca de 300 tipos de analitos, por ejemplos aquellos referidos a los patrones internacionales de la OMS, tales como hormonas proteicas, algunos anticuerpos y marcadores tumorales.

Para este caso, los ensayos que se encuentren clasificados en esta categoría deben cumplir con la cadena de trazabilidad que se muestra en la figura 8.



^a Con respaldo de organizaciones científicas/médicas internacionales, por ejemplo: IFCC y OMS.

^b El calibrador puede ser material con una matriz parecida a la de las muestras de origen humano que han de medirse por el procedimiento de medición de rutina del usuario final.

BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas), INM (Instituto Nacional de Metrología), LRMA (Laboratorio de Referencia de Medición Acreditado), LF (Laboratorio del fabricante).

Figura 8. Cadena de trazabilidad utilizando un calibrador por convención internacional (el cual no es primario) sin procedimiento de medición de referencia por convención internacional y sin trazabilidad metrológica al SI.

En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

- a) Calibrador por convención internacional con un valor, en una unidad no definida por el SI (tales como las unidades internacionales de la OMS), asignados de acuerdo a un protocolo internacional aceptado. El valor asignado debe ir acompañado de una incertidumbre.
- b) Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante.
- c) Calibrador de trabajo del fabricante.
- d) Procedimiento de medición de rutina del fabricante.
- e) Calibrador comercial producido por el fabricante

En la figura 9 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

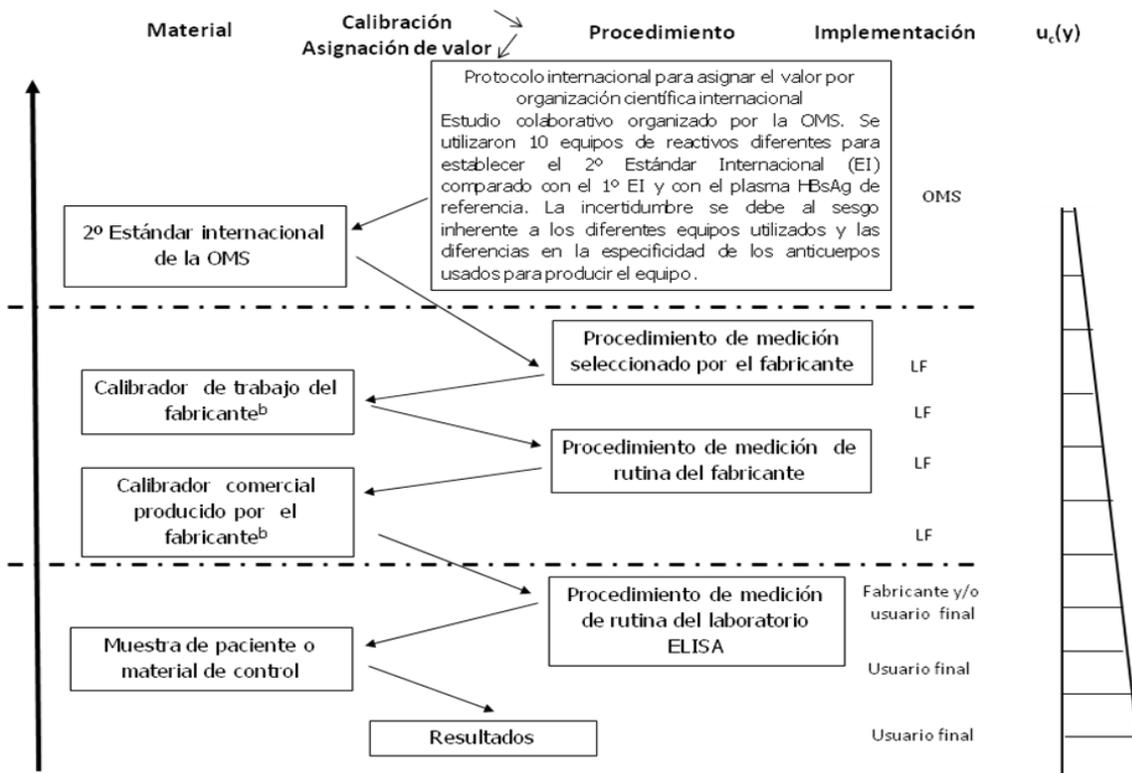


Figura 9. Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición del antígeno de superficie de hepatitis B.

En la tabla 4 del anexo A, se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 4.

6.3.3.5 Caso 5. Procedimiento de medición seleccionado por los fabricantes, debido a que no se cuenta con procedimientos de medición de referencia ni calibradores establecidos por convención internacional y no hay trazabilidad al SI.

Cuando ningún procedimiento de medición de referencia o material de referencia para la calibración se encuentre disponible, el fabricante puede establecer procedimientos internos y calibradores internos que soporten los valores que el fabricante asigna a su calibrador comercial. Esta condición aplica a cerca de 300 tipos de magnitudes con componentes tales como: los productos de degradación de la fibrina, marcadores tumorales tales como el antígeno de cáncer (CA-125), así como anticuerpos dirigidos contra antígenos tales como *Chlamydia*.

En este caso, la cadena de trazabilidad, debe seguir el esquema que se muestra en la figura 10.

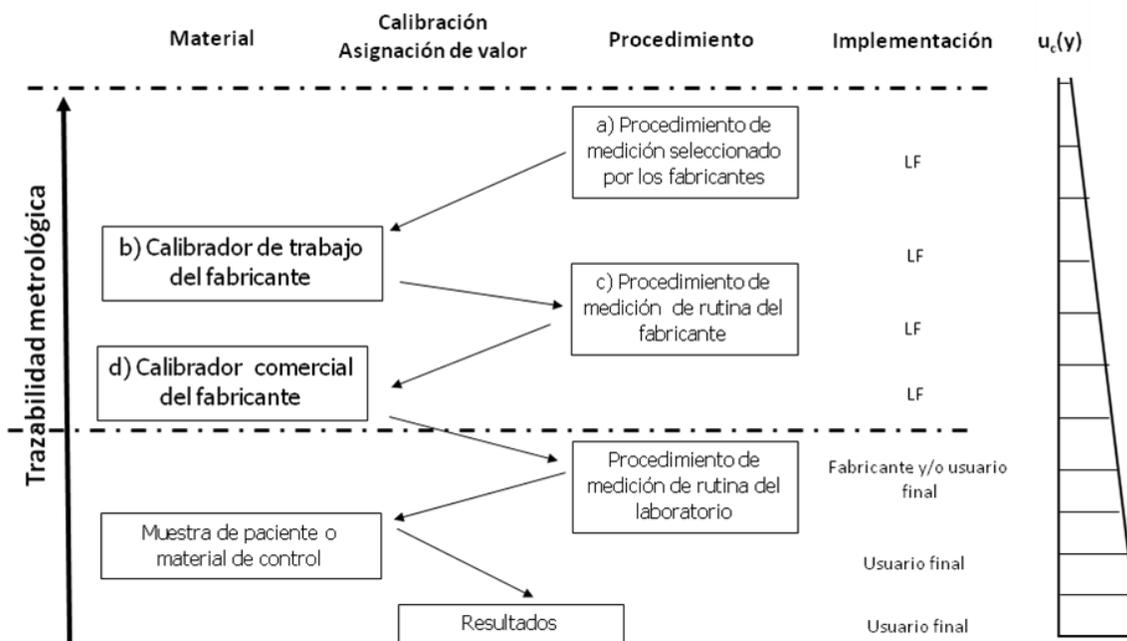


Figura 10 Cadena de trazabilidad utilizando un procedimiento de medición seleccionado por los fabricantes, debido a que no se cuenta con procedimientos de medición de referencia ni calibradores establecidos por convención internacional y no hay trazabilidad al SI.

En este caso la trazabilidad se puede obtener a través de:

- a) Procedimientos de medición seleccionados por los fabricantes.
- b) Calibradores de trabajo de los fabricantes.
- c) Procedimientos de medición de rutina de los fabricantes, que en ocasiones son similares a los procedimientos de medición seleccionados.
- d) Calibrador (es) comercial (es) producido (s) por el fabricantes.

En la figura 11 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

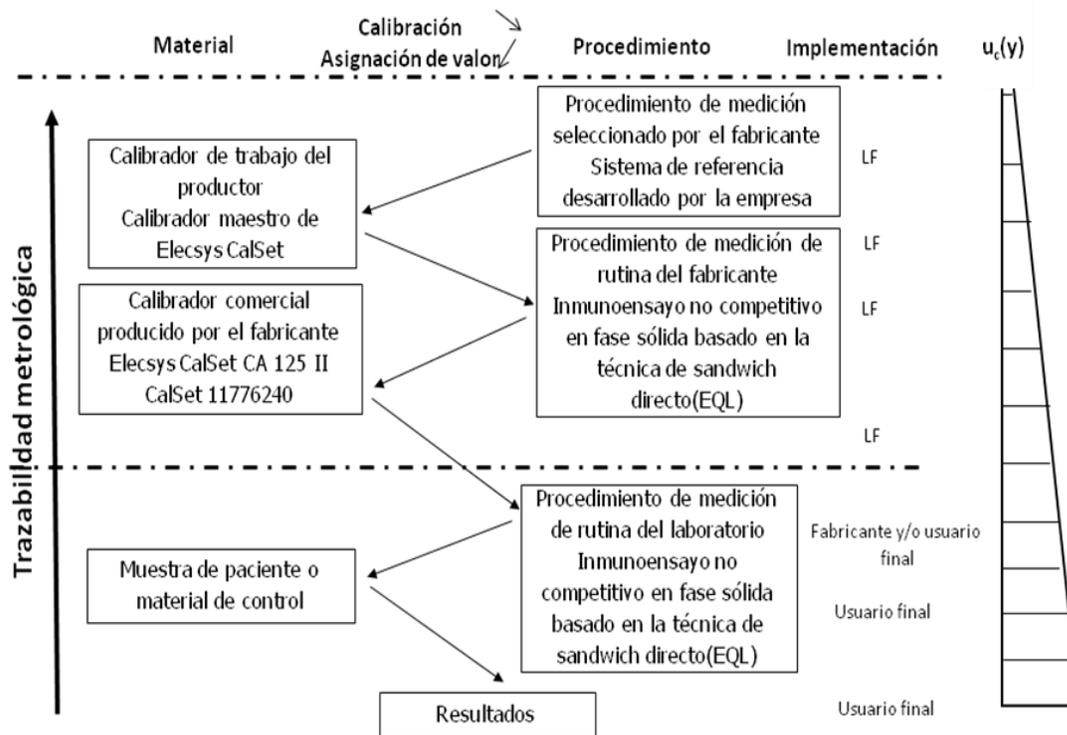


Figura 11 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición del marcador tumoral CA125.

En la tabla 5 del anexo A, se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 5.

6.4 Responsabilidades en la cadena de trazabilidad metrológica.

En la definición de una cadena de trazabilidad metrológica participan varias organizaciones, quienes son responsables de realizar la parte de la cadena que les corresponde de manera confiable con el fin de proveer trazabilidad metrológica al SI, o a unidades de consenso, dichas instancias son las siguientes:

Parte de la cadena de Trazabilidad	Organización responsable
Parte superior	Organizaciones internacionales reconocidas, tales como OMS, IFCC, IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements, European Union) e Institutos Metrológicos Nacionales (NIST, CENAM, entre otros), etc.
Parte de la media	Fabricantes de productos médicos para el Diagnóstico In Vitro
Parte inferior	Laboratorios clínicos

Nota: Ver figura 1

6.4.1 Organizaciones Internacionales reconocidas.

Estas organizaciones tienen la responsabilidad de investigar y desarrollar procedimientos de medición de referencia primarios, secundarios o acordados por convención internacional y/o investigar y fabricar calibradores primarios (materiales de referencia certificados) o calibradores acordados por convención internacional con el fin de que sean utilizados como base de la cadena de trazabilidad de las mediciones.

6.4.2 Fabricantes de Productos Médicos para el Diagnóstico In Vitro.

La responsabilidad del fabricante sobre la trazabilidad metrológica comienza en la utilización (cuando éstos existan), de los calibradores primarios (materiales de referencia certificados), o calibradores acordados por convención internacional para la asignación del valor para un calibrador de trabajo del propio fabricante, y termina en la asignación del valor para el calibrador comercial, a través de procedimientos de medición seleccionado por éste.

6.4.3 Laboratorios Clínicos.

La responsabilidad de los laboratorios clínicos sobre la trazabilidad metrológica comienza en la adquisición y uso de calibradores comerciales con trazabilidad metrológica demostrada al SI, si estos existen, y la aplicación de sus procedimientos de medición de rutina con competencia técnica para la emisión de los resultados de los pacientes.

Con base a lo anterior, los laboratorios clínicos acreditados o en proceso de acreditación ante la entidad mexicana de acreditación, a.c. deben presentar evidencia de la trazabilidad metrológica de las mediciones que realizan.

Los laboratorios clínicos deben:

- 1) Documentar, en forma de tabla o de diagrama, la trazabilidad metrológica de las mediciones que se realizan en el laboratorio a partir de la información contenida en los

- documentos de los calibradores, materiales de control de la veracidad y hasta el valor contenido en el informe entregado al cliente.
- 2) Realizar una solicitud por escrito a los fabricantes de los calibradores y materiales de control de la veracidad que les proporcionen la evidencia documental de la trazabilidad de los valores asignados a los calibradores y materiales de control de la veracidad, la cual puede ser a través de cualquiera de las cinco cadenas de trazabilidad metrológica establecidas en esta Guía.
 - 3) En caso de que la evidencia presentada por el fabricante demuestre que la cadena de trazabilidad metrológica corresponde a los casos 4 y 5, el laboratorio debe realizar una investigación para determinar si para el analito correspondiente existen procedimientos de medición de referencia y/o un material de referencia certificado, aprobados por el Joint Committee for Traceability in Laboratory of Medicine (JCTLM).
 - a) Si derivado de la investigación realizada se demuestra que si existen procedimientos de medición de referencia y/o materiales de referencia certificados aprobados por el JCTLM, el laboratorio adicionalmente debe realizar lo siguiente:
 - b) Enviar al fabricante la información obtenida de la página del JCTLM sobre el (los) analito(s) correspondiente(s), como evidencia de que si existen procedimientos de medición de referencia y/o materiales de referencia certificados aprobados por éste.
 - c) Solicitar al fabricante por escrito, el compromiso de que en un futuro cercano va a asegurar la trazabilidad metrológica de los valores asignados a calibradores y/o materiales de control a través de los procedimientos de medición de referencia y/o materiales de referencia disponibles de mayor jerarquía metrológica autorizados por el JCTLM.
 - 4) En todos los casos, cuando el CENAM no cuenta con los MRC aprobados por JCTLM, los laboratorios deben contar con la autorización de la trazabilidad hacia patrones extranjeros emitida por la Dirección General de Normas de la Secretaría de Economía.

Adicionalmente la entidad mexicana de acreditación, a.c., en conjunto con los órganos colegiados correspondientes, realizarán las acciones necesarias para solicitar a los fabricantes de Productos Médicos para el Diagnóstico In Vitro que aseguren la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y/o materiales de control de la veracidad que distribuyen, a través de los procedimientos de medición de referencia y/o materiales de referencia disponibles de mayor jerarquía metrológica autorizados por el JCTLM.

7. INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

Este apartado ha sido descrito en la Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico. [9]

8. VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE MEDICIÓN

Este apartado ha sido descrito en la Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico. [9]

10. REFERENCIAS

- [1] ISO 17511:2003, In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.
- [2] NMX-CH-152-IMNC-2005, Metrología en química – Vocabulario.
- [3] NMX-Z-055-IMNC-2009 Vocabulario Internacional de Metrología – Conceptos fundamentales y generales, términos asociados (VIM); equivalente al documento ISO/IEC GUIDE 99:2007 y a la tercera edición del VIM.
- [4] <http://www.bipm.org/en/convention/mou/jctlm.html>
- [5] ISO 15194:2009, In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation.
- [6] ISO 15193:2009, In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for content and presentation of reference measurement procedures.
- [7] <http://www.ifcc.org>, respectivamente
- [8] ISO Guide 34:2000, General requirements for the competence of reference material producers.
- [9] Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico, ema / CENAM. Abril 2008.
- [10] Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro.
- [11] ISO/IEC 17025:2005, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
- [12] ISO 18153:2003, In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned calibrators and control materials.
- [13] MP-CA006, Trazabilidad de las Mediciones - Política de ema vigente.
- [14] MP-CA005, Incertidumbre de Mediciones - Política de ema vigente
- [15]

ANEXO A. EJEMPLOS PARA LOS CINCO CASOS DE LAS CADENAS DE TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIÓN EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Tabla 1. Ejemplos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que deben cumplir con la cadena de trazabilidad caso 1.

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	Fracción de masa	Cristales de ácido úrico	Dilución Isotópica Espectrometría de Masas (DIEM)	SRM 913a, uric acid		99,60%	0,10%	ácido úrico	Vitros	Cal 1: 0.7; cal 2: 6.0; cal 3: 16.5 mg/dL.		188 2208	Suero bovino	Uricase / CDC	Reflectancia	Concentración	mg/dL	Suero
CLORUROS EN SUERO	Fracción masa	Cristales de cloruro de sodio	Gravimetría	NIST SRM 919a		99,89%	0,03%	Cloruros	Vitros	Cal 1: 65 ; cal 3: 150 mmol/L.		166 2659	Suero bovino	Coulometría	Reflectancia	Concentración	mmol / L	Suero
SODIO EN SUERO	Fracción de masa	Cristales sodio en cloruro de sodio	Gravimetría	NIST SRM 919a		99,89%	0,03%	Sodio	Vitros	Cal 1: 95; cal 2: 54; cal 3: 220; cal 4: 16 mmol/L		166 2659	Suero bovino	Espectros copia de flama de emisión atómica	Reflectancia	Concentración	mmol / L	Suero
UREA EN SUERO	Fracción de masa	Cristales de urea		SRM 912a	DSC, CG	99,9%	0,10%		Vitros	Cal 1: 1.4 ; cal 2: 17.8 cal 3: 41 (mmol /L)		Ref 188 2208	Suero bovino	CDC (ureasa / GLDH)	Reflectancia	Concentración	mg/dL	Suero
LITIO	Fracción masa	Disolución acuosa acidificada	Espectrometría de emisión óptica inductivamente acoplado a plasma. (ICP-OES)	NIST 3129a		10,01 mg/g	0,04 mg/g	Litio	High Purity	1000 ug/mL	+/-3ug/mL	100029-1	HNO3 al 1%	ICP/OES	AA	Concentración de masa	meq/L	Suero

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO					
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ	
ESTRADIOL	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	DIEM	BCR-576 BCR-577, BCR-578 (17-estradiol in human serum)		0.114 nmol/l, 0.689 nmol/l, 1.34 nmol/l	0.005 nmol/l, 0.032 nmol/l, 0.07 nmol/l	Estradiol	SIEMENS MEDICAL	Nivel bajo: 361 pmol/L Nivel alto: 2864 pmol/L	L 101.8 H 755.9	CAL 6 NIVEL LOW NIVEL HIGH		Cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC/MS)	Quicio luminiscencia	Concentración			
CREATININA EN SUERO	Fración de masa	Cristales de creatinina	Titulación acidimétrica	SRM 914a creatinine		99.7 %	0.3 %	Creatinina	Roche / Hitachi	4,32 mg/dL ó 382 mmol/L	0,0760 mg/dL ó 6,72 mmol/L	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero	Hitachi 917. En solución alcalina, la creatinina forma con el picrato un complejo amarillo-naranja. Su intensidad cromática directamente proporcional a la concentración de creatinina se mide fotométricamente.	Concentración	mg/dL		Suero	
	Concentración del contenido de cantidad de sustancia	Suero humano congelado	Dilución Isotópica cromatografía de gases / Espectrometría de Masas (DI-CG/EM) y dilución isotópica cromatografía de líquidos / espectrometría de masas (DI-CL/EM)	NIST SRM 967, Creatinine in frozen human serum	7.5 mg/L a 39 mg/L	0.16 mg/L a 0.49 mg/L													
	Concentración del contenido de cantidad de sustancia	Suero humano	DI-CG/EM	SRM 909b, human serum	0.05618 mmol/l a 0.4674 mmol/l	0.00055 mmol/l a 0.0053 mmol/l													
	Fración de masa	Cristales de creatinina	Titulación acidimétrica	SRM 914a creatinine	Valoración acidimétrica	99,70%	0,30%											Vitros	cal 1: 0.5; cal 2: 1.5;

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
										cal 3: 13.2 mg/dL.								
	Fracción de masa	Cristales de glucosa		DMR 190b, Glucosa	HPLC/DSC	99.01 %	0.14 %	Glucosa	Roche / Hitachi	187 mg/dL ó 10,5 mmol/L	2,97 mg/dL ó 0,165 mmol/L	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero	GC-MS	Hitachi 917. Por medio del oxígeno del aire a la glucosa se oxida a gluconolactona bajo la acción de la glucosa oxidasa. Se forma peróxido de hidrógeno, que en presencia de peroxidasa, oxida 4 - aminofenazona y fenol a un 4-fenazona. La intensidad cromática	Concentración	mg/dL	suero
	Fracción de masa	Cristales de glucosa	proton NMR and 13C NMR	SRM 917b, D-glucose (dextrose)		99.7 %	0.2 %											
	Concentración del contenido de cantidad de sustancia	Suero humano		JCCRM521		73.9 mg/l a 239 mg/l	0.5 mg/l a 1.7 mg/l											
	Concentración del contenido de cantidad de sustancia	Suero humano	DI/CG/EM	SRM 965a, glucose in frozen human serum		1.918 mmol/l a 16.24 mmol/l	0.02 mmol/l a 0.19 mmol/l											
	Fracción de masa	Cristales de glucosa	proton NMR and 13C NMR	SRM 917b, D-glucose (dextrose)		99,70%	0,20%											
								Vitros	cal 1: 35; cal 2: 300; cal 3: 600 mg/dL.			188 2208	Suero bovino	CDC Hexocinasa G6PDH	Reflectancia			

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
TIROXINA TOTAL T4	Fracción de masa	Cristales de tiroxina		IRMM-468, Thyroxine (T4)	HPLC-UV, HPLC-MS, titulación coloumétrica Karl Fischer, espectros copia NMR.	98.6 %	0.7 %	Tiroxina	Roche Diagnostics	Cal 1 (51,5 nmol/L) y Cal 2 (232 nmol/L)	Cal1 (3,11 nmol/L) y Cal 2 (12,5 nmol/L)	Elecsys Calsset	Suero	Dilución isotópica: cromatografía de gases / espectrometría de masas (ID-GC/MS)	Electro quicio luminiscencia	Concentración	g/mL	Suero
CALCIO EN SUERO	Fracción de masa	10% disolución de ácido nítrico	ICP-OES	SRM 3109a, Calcium standard solution		9 mg/g a 11 mg/g	0.01 mg/g a 0.04 mg/g	Calcio	Roche / Hitachi	3,52 mmol/L y 14,1 mg/dL	0,0300 mmol/L y 0,120 mg/dL	Precipath U	Suero	Absorción atómica	Hitachi 917. Test-color con determinación del punto final y blanco muestra. La intensidad cromática del complejo violeta formado es directamente proporcional a la concentración de calcio y se mide fotométricamente.	Concentración	mg/dL	Suero
	Fracción de masa	Carbonato de calcio	Método coulométrico y gravimétrico	SRM 915a, calcium carbonate (clinical standard)		99.965 %	0.015 %											
	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	DIEM con ionización térmica (ID-TIMS)	SRM 909b, human serum		2.218 mmol/l a 3.532 mmol/l	0.016 mmol/l a 0.028 mmol/l											
	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	DIEM acoplado a plasma inductivamente (PIA-EM)	SRM 956b, electrolyte	Calibración de lectura directa para electrodo de ion-selectivo	Nivel 1 (2,949 ± 0,019) mmol/L, nivel 2	0.013 mmol/l a 0.019 mmol/l	Calcio	Roche / Hitachi	3,52 mmol/L y 14,1 mg/dL	0,0300 mmol/L y 0,120 mg/dL	Precipath U	Suero	Absorción atómica		Hitachi 917. Test-color con determinación	Concentración	mg/dL

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO					
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ	
				in frozen human serum		(2,456 ± 0,015) mmol/L y nivel 3 (1.974 ± 0.013) mmol/L													
	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	DIEM	BCR-304, calcium, magnesium and lithium in human serum	Espectrometría de absorción atómica de flama, Radioquímica de activación de neutrón, espectrometría de masas de plasma inductivamente acoplado, espectrometría de emisión de flama.	2.201 mmol/l	0.019 mmol/l												del punto final y blanco muestra. La intensidad cromática del complejo violeta formado es directamente proporcional a la concentración de calcio y se mide fotométricamente.
PROGESTERONA	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	DI-CG-EM	BCR-347, progesterone in human serum		10.13 nmol/l	0.21 nmol/l	Progesterona	Roche diagnostics	Cal 1 (0,3 nmol/L), Cal 2 (162,0 nmol/L)	Cal1 (0,13 nmol/L) y Cal 2 (6,36 nmol/L)	Elecsys Calset	Suero	ID-GC-MS (Dilución isotópica cromatografía de gases-espectrometría de Masas)	Electro quimioluminiscencia	Concentración	nmol/L	suero o plasma	

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO						CALIBRADOR COMERCIAL PRODUCIDO POR EL FABRICANTE						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA PRIMARIO	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA SECUNDARIO	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	ANALITO	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
CANABINOIDES 11-NOR DELTA 9 THC 0 ACIDO CARBOXÍLICO	Concentración de masa	Orina humana		NIST SRM 1507b	CG/MS, CG/MS/MS, LC/MS/MS,	Bajo: 11.7 ng/mL, Medio: 24.1 ng/mL	Bajo: 1.4 ng/mL, Medio: 1.3 ng/mL								Reflectancia	Concentración de masa	ng/mL µg/L	Orina
FENITOÍNA	Concentración de masa	Suero humano		NIST SRM 900	HPLC/GC	4.2 µg/mL a 60.7 µg/mL	0.1 µg/mL a 0.9 µg/mL	Fenitoína	Vitros	Cal 1: 2.2; cal 2: 15; cal 3: 40 µg/mL.		856 8040	Suero bovino	HPLC	Reflectancia	Concentración	µg/mL	Suero
ALCOHOL ETÍLICO	Fracción masa	Agua		NIST SRM 1828a	Gravimetría, CG-FID	C1: 95,60 %, C2: 1,9957 %, C3: 0,09480 %, C4: 0,02186 %	C1: 0,12 %, C2: 0,0099 %, C3: 0,00036 %, C4: 0,00023 %	Etanol	Multigent. Abbott	100mg/dL		Ethanol 100 Cal. Multigent 3L36-20	Tampón Tris con estabilizante proteínico (bovino) azida de sodio	Método inmunoenzimático	Método inmunoenzimático	Concentración de masa,	mg/dL mmol/L	Orina

Tabla 2. Ejemplos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que deben cumplir con la cadena de trazabilidad **caso 2.**

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO					CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	MRCs	MÉTODO DE REFERENCIA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ	
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	Concentración de hemoglobina glicosilada	Sangre de bovino hemolizada	CRM-522	HPLC/MS	49,61 µmol/L	0,08 µmol/L	HbA1c	Bio Systems				S1-S4	Sangre humana y ovina	Espectrofotometría		Concentración	%	Sangre
PROTEÍNAS TOTALES EN SUERO	Concentración de cantidad de sustancia	Suero de albúmina bovina (Disolución al 7%)	SRM 927 c	Método Biuret y cromatografía de líquidos	71,57 g/L	0,74 g/L	Proteínas totales	Roche / Hitachi	5,47 g/dL ó 54,7 g/L	0,0580 g/dL ó 0,580 g/L	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero		Espectrofotometría	Concentración	g/dL ó g/L	Suero	
ALBÚMINA EN SUERO	Concentración de cantidad de sustancia	Suero humano	CRM470 (2)	Turbidimetría, Nefelometría y espectrometría UV/VIS				Roche / Hitachi	3,70 g/dL ó 36,0 g/L	0,03 g/dL ó 0,30 g/L	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero		Espectrofotometría	Concentración	g/dL ó g/L	Suero	

Tabla 3. Ejemplos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que deben cumplir con la cadena de trazabilidad **caso 3.**

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE REFERENCIA POR CONVENCIÓN INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
AMILASA EN SUERO	Concentración de cantidad de sustancia	suero humano	IFCC(1998)	(0,102 a 12) \square kat	$\geq 2,7 \%$		Roche / Hitachi	192 U/L ó 3,21 mkat/L	4,12 U/L ó 0,0688 mkat/L	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero	IFCC(1998)	Espectrofotometría	AMY	U/L	Suero
ISOENZIMAS DE FOSFATASA ALCALINA	Fosfatasa alcalina	suero fresco y congelado	IFCC Phosphatasa alcalina líquido 37°C				Roche / Hitachi	204 U/l	2,32 U/l	Calibrador (C.f.a.s.)	Suero	IFCC Phosphatasa alcalina líquido 37°C	Analizador Hitachi a 917 (fotometría)	Fosfatasa alcalina	U/l	Suero
HDL COLESTEROL	HDL colesterol	suero fresco y congelado	Método de referencia CDC: Ultrafiltración/ Espectrofotometría ref CYC_II_L_1_R PM_04 JCTLM DB	1,3 a 9,7 mmol/L									Reacción oxidasa-esterasa, colorimetría	HDL colesterol	mg/dL	Suero fresco, congelado o liofilizado

Tabla 4. Ejemplos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que deben cumplir con la cadena de trazabilidad **caso 4.**

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROTOCOLO INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
PLAQUETAS	Contenido de plaquetas	Sangre fresca humana	ICSH Reference method (expert panel on Cytometry: Am J Clin Pathol, 115:460-464, 2001, Evaluation of prototype for reference platelet counter: J Clin Pathol, 43:932-936, 1990)				Sysmex	270.9x10(9)/L	-7,9	CalibradorSCS-100	Sangre	Método SSF :ratio plaquetas/eritrocitos	Citometría de Flujo	Contenido Plaquetas	X10(9)/L	Sangre
FACTOR VIII	Actividad funcional	Plasma	WHO97/586 de1998				Stago				plasma		Coagulo métrico	Actividad funcional	%	plasma
FACTOR VIII	Actividad funcional	Plasma	5rd IS:02/150	0.68IU	0,07%	FVIII	Stago		7,70%	STA-Unicalibrador	Plasma humano	Coagulo métrico	Coagulo métrico	Actividad funcional	%	plasma
FACTOR V	Actividad funcional	Plasma	1st.IS:03/116	0.74IU	0,05%	FV	Stago		4,90%	STA-Unicalibrador	Plasma humano	Coagulo métrico	Coagulo métrico	Actividad funcional	%	Plasma

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO			
		MATRIZ	PROTOCOLO INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
FACTOR X	Actividad funcional	Plasma	3er.IS:99/826	0.93IU	0,09%	FV	Stago		4,40%	STA-Unicalibrador	Plasma humano	Coagulo métrico	Coagulo métrico	Actividad funcional	%	Plasma
FACTOR XII	Actividad funcional	Plasma				FXII	Stago		6,10%	STA-Unicalibrador	Plasma humano	Coagulo métrico, usando un internal master lot calibrado frente a un pool de plasma fresco	Coagulo métrico	Actividad funcional	%	Plasma
FACTOR VII	Actividad funcional	Plasma	3er st.IS:99/826	1.00IU	0,09%	FVII	Stago		4,50%	STA-Unicalibrador	Plasma humano	Coagulo métrico	Coagulo métrico	Actividad funcional	%	plasma
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO TOTAL	Concentración	Proteína de plasma purificado	WHO 96/670 Prostate specific antigen (90:10), Lyophilized., 1 µg total PSA por vial. 1 st	1 µg total PSA por vial		Antígeno prostático	SIEMENS MEDICAL	Nivel bajo 0.0 ug/dl Nivel alto 65 ug/dL	Nivel bajo NA Nivel alto 29.5 ug/dL	CAL Q NIVEL LOW NIVEL HIGH			Quimioluminiscencia	Concentración	ug/mL	

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO			
		MATRIZ	PROTOCOLO INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
			International Reference Preparation, 1999,													
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE	Concentración	Hormona recombinante	WHO 92/642 Follicle stimulating hormone, human, recombinant, for bioassay, Lyophilized 138 IU / ampoule. 1st International Standard, 1995	138 IU / ampolleta.		Hormona folículo estimulante	SIEMENS MEDICAL	Nivel bajo: 0.9 IU/L Nivel alto: 174 IU/L	Nivel bajo: NA Nivel alto: 29.5	CAL B NIVEL LOW NIVEL HIGH			Quimioluminiscencia	Concentración	IU/L	
INSULINA	Concentración	Insulina humana	WHO IRP 66/304. Insulin, human, for immunoassay, Lyophilized.	3 IU / ampolleta		Insulina	SIEMENS MEDICAL	Nivel bajo: 0 uU/L Nivel alto: 160,4 uU/L	Nivel bajo: NA Nivel alto: 20,5	CAL IRI NIVEL LOW NIVEL HIGH			Quimioluminiscencia	Concentración	uU/L	
HORMONA LUTEINIZANTE	Concentración	Hormona pituitaria	WHO 80/552 Luteinizing hormone, human,	35 IU / ampolleta		Hormona luteinizante	SIEMENS MEDICAL	Nivel bajo: 1,66 IU/L Nivel		CAL B NIVEL LOW			Quimioluminiscencia	Concentración	IU/L	

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO			
		MATRIZ	PROTOCOLO INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
			pituitary, Lyophilized. 2nd International Standard, 1988					alto: 116 IU/L		NIVEL HIGH						
PARATOHORMONA INTACTA	Concentración		WHO79/500			PTH	SIEMENS MEDICAL	L 2.97 pmol/L H 93.3 pmol/L		CAL PTH NIVEL LOW NIVEL HIGH		Quimioluminiscencia	Concentración	pmol/L		
PROLACTINA	Concentración	Suero humano	WHO3rdIRP(84/500)			Prolactina	Roche diagnostics	Cal 1 (0,075 mIU/L), Cal 2 (2100nm IU/L)	Cal1 (0,04 mIU/L) y Cal 2 (37,2 mIU/L)	Elecsys Calset	Suero	WHO3rdIRP(84/500)	Electroquimioluminiscencia	Concentración	mIU/L	Suero
HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	Concentración de TSH	Suero humano	WHO2ndIRP(80/558)			TSH	Roche diagnostics	Cal 1 (0,0mIU/L), Cal 2 (1,5 mIU/L)	Cal1 (0,01 mIU/L) y Cal 2 (0,02 mIU/L)	Elecsys Calset	Suero	WHO2ndIRP(80/558)	Electroquimioluminiscencia	Concentración	mIU/L	Suero
ANTICUERPOS ANTÍGENO DE SUPERFICIE	Cantidad de anticuerpo	suero humano	1stWHO Reference Standar1977			Antígeno de superficie	Roche diagnostics	Calibrador 1 (10,9IU/L) y	Calibrador 1 (0,5 IU/L) y Calibrador	Elecsys CalSet Anti-HBs CalSet	Suero	1stWHO Referencia	EQL	Concentración	IU/L	Suero

ENSAYO	MAGNITUD	MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO				CALIBRADOR COMERCIAL						MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO				
		MATRIZ	PROTOCOLO INTERNACIONAL	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
DE HEPATITIS B	s presentes							calibrador 2 (517 IU/L)	or 2 (9,1 IU/L)	11820524		Standard 1977				

Tabla 5. Ejemplos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que deben cumplir con la cadena de trazabilidad caso 5.

ENSAYO	MAGNITUD	CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO			
		SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
CARGA VIRAL DE HIV POR PCR	Carga viral, actividad del virus, D.O A 660 nm	Transcrito sintético de ARN	(Roche) . bDNA VIH-1 (Chiron). NASBA HIV-1 (Organon Teknika).	entre 50 y 90 copias /reacción	CV <30%	Cobas Amplicor VIH-1 Monitor Test V1.5. HIV-1 QS	Amortiguador de Tris-HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Carga viral, actividad del virus, D.O A 660 nm	Copias por mililitro. D.O.	Plasma Humano Normal.
CARGA VIRAL DE HEPATITIS C POR PCR	Carga viral. Actividad del virus. D.O A 660 nm	Transcrito sintético de ARN	Roche	entre 50 y 90 copias /reacción	CV <30%	Cobas Amplicor HCV Monitor Test v2.0. HCV QS	Amortiguador de Tris-HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Carga viral. Actividad del virus. D.O A 660 nm	Copias por mililitro. Unidades Internacionales. D.O.	Plasma Humano Normal.
DETECCIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS POR PCR	Presencia o ausencia de Mycobacterium tuberculosis. D.O A 660 nm	ADN Plasmídico	Roche	200 copias /reacción	CV <30%	Cobas Amplicor MTB Test. Myco IC	Amortiguador de Tris-HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Presencia o ausencia de Mycobacterium tuberculosis. D.O A 660 nm	Copias por mililitro. D.O.	Buffer de Lisis y Buffer de neutralización.
HEPATITIS C, VIRUS DETECCIÓN POR PCR	Carga viral. D.O A 660 nm	Transcrito sintético de ARN	Roche	Entre 60 y 90 copias/Reacción	CV <30%	Cobas Amplicor HCV Test v2.0. HCV IC	Amortiguador de Tris-HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Carga viral. D.O A 660 nm	Copias por mililitro. Unidades Internacionales. D.O. 660 nm	Plasma Humano Normal.
CARGA VIRAL DE HIV-1 (ULTRASENSIBLE)	Carga viral. D.O A 660 nm	Transcrito sintético de ARN	Roche	Entre 60 y 90 copias/Reacción	CV <30%	Cobas Amplicor HIV-1 Monitor Test V1.5. HCV IC	Amortiguador de Tris-HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Carga viral. D.O A 660 nm	Copias por mililitro. D.O. 660 nm	Plasma Humano Normal.

ENSAYO	MAGNITUD	CALIBRADOR COMERCIAL							MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO			
		SUSTANCIA	MARCA	CONCENTRACIÓN	INCERTIDUMBRE	IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE	MATRIZ	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO	MAGNITUD A CUANTIFICAR	UNIDADES	MATRIZ
DETECCIÓN DE C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEA E	Presencia ó ausencia de C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEA E. D.O A 660 nm	ADN plasmídico	Roche	200 copias /Reacción	CV <30%	Cobas Amplicor CT Test. CT/NG IC	Amortiguador Tris HCl	Método de diluciones de Poisson	RCP con detección enzimática colorimétrica.	Presencia o ausencia de C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEA E. D.O A 660 nm	Copias por mililitro. D.O.	Amortiguador CT/NG Lys y Buffer CT/NG Dil
CA 19-9	Concentración		Roche diagnostics GmbH	Calibrador 1 (21,2 kIU/L) y calibrador 2 (250 kIU/L)	Calibrador 1 (3,25 kIU/L) y calibrador 2 (6,55 kIU/L)	Elecsys CalSet CA 19-9 CalSet 11776215	Suero	Sistema de referencia desarrollado por la empresa (comercialmente disponible CA 19-9)	EQL	Concentración	kIU/L	Suero
CA 125	Concentración		Roche diagnostics GmbH	Calibrador 1 (33,5 kIU/L) y calibrador 2 (504 kIU/L)	Calibrador 1 (1,74 kIU/L) y calibrador 2 (13,76 kIU/L)	Elecsys CalSet CA 125 II CalSet 11776240	Suero	Sistema de referencia desarrollado por la empresa (comercialmente disponible CA 125)	Prueba de primera generación y prueba de segunda generación.	Concentración	0 - 35 UI/mL o kUI/L	Suero
			Adaltis	Calibrador de 5 niveles (0, 10, 40, 200, 500) U/mL		EIAgen OV MARKER CA125	Disolución salina de tampón Ris-HCl con albúmina sérica bovina, detergente, colorante amarillo inactivo y azida sódica	Los valores del calibrador se asignan de acuerdo contra una serie de estándares de referencia internos.	Inmunoensayo no competitivo en fase sólida basado en la técnica de sandwich directo (EQL)			