

Guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y material de control empleados por el laboratorio clínico

México, Enero 2009

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 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”. 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:

BARLANDAS RENDÓN, Nicolás Rogelio Eric, - Universidad Autónoma de Guerrero.

CAMPOS GARCÍA, Elizabeth, Laboratorio de Asesoría y Servicio Referido S.A. de C.V.

GUDIÑO RAMÍREZ, Ángela, - CARPERMOR, S.A. de C.V.

HERNÁNDEZ MORALES, Guadalupe, Productos Roche S.A. de C.V.

JIMÉNEZ CARDOSO, Enedina, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MARTÍNEZ PALACIOS, Marcela, Biomédica de Referencia S.A. de C.V.

MENDOZA SEDEÑO, Erik, Bio-Rad S.A.

QUINTANA PONCE, Sandra, - Laboratorio BIOCLIN, S.A. de C.V.

REYES RAMÍREZ, Ignacio, - Laboratorio Clínico Profesional Reforma, S.A. de C.V.

ROSAS GARCÍA, Eva, - entidad mexicana de acreditación, a.c.

AVILA CALDERON, Marco Antonio, CENAM.

BALDERAS ESCAMILLA, Miryan, - CENAM.

MALDONADO TORRES, Mauricio, - CENAM.

MITANI NAKANISHI, Yoshito, - CENAM.

PÉREZ URQUIZA, Melina, - 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.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| PRESENTACIÓN | 2 |
| 1.0 INTRODUCCIÓN | 6 |
| 2.0 OBJETIVO..... | 6 |
| 3.0 ALCANCE..... | 6 |
| 4.0 TÉRMINOS Y DEFINICIONES | 7 |
| 5.0 RESPONSABILIDADES | 12 |
| 6.0 TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES | 12 |
| 6.1 La Metrología en el área de las mediciones clínicas a nivel internacional. | 12 |
| 6.2 Esfuerzos para establecer los patrones biológicos de medición en bioanálisis por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)..... | 14 |
| 6.3.1. Fundamentos para establecer la cadena de trazabilidad metrológica..... | 15 |
| 6.3.2. Estructura y nomenclatura de la cadena de trazabilidad metrológica. | 16 |
| 6.3.3. Cadenas de trazabilidad metrológica..... | 18 |
| 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. | 18 |
| 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..... | 20 |
| 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..... | 24 |
| 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. | 25 |
| 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..... | 27 |
| 6.4 Responsabilidades en la cadena de trazabilidad metrológica..... | 29 |
| 6.4.1 Organizaciones Internacionales reconocidas. | 30 |
| 6.4.2 Fabricantes de Productos Médicos para el Diagnóstico In Vitro. | 30 |
| 6.4.3 Laboratorios Clínicos..... | 30 |
| 7.0 INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN. | 31 |
| 8.0 VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN..... | 31 |
| ANEXO A. EJEMPLOS ILUSTRATIVOS PARA LOS CINCO CASOS DE LAS CADENAS DE TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIÓN EN EL LABORATORIO CLÍNICO | 32 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 46 |

1.0 INTRODUCCIÓN

Esta Guía resulta principalmente de la revisión de la guía ISO 17511:2003. 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.

2.0 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.

3.0 ALCANCE

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).

4.0 TÉRMINOS Y DEFINICIONES

4.1 Analito.

Especie de interés a determinar en un análisis.^{3*} (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.2 Calibración.

Conjunto de operaciones que establecen, en condiciones específicas, la relación entre los valores de las magnitudes indicadas por un instrumento de medición o un sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o un material de referencia, y los valores correspondientes de la magnitud realizada por los patrones.⁴ (NMX-Z-055-1997-IMNC)

4.3 Calibrador (material de calibración).

Material de referencia cuyo valor se utiliza para la variable independiente en una función de calibración.⁵ (ISO 17511:2003)

4.4 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.⁵ (ISO 17511:2003)

4.5 Calibrador del fabricante.

Calibrador propuesto para utilizarse por el fabricante como producto final.⁵ (ISO 17511:2003)

Nota: 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.

4.6 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.⁵ (ISO 17511:2003).

4.7 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.⁵ (ISO 17511:2003)

* Los números antes de las referencias indican su posición en la bibliografía, al final de este documento.

4.8 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.⁵ (ISO 17511:2003)

4.9 Especificidad analítica.

Habilidad del procedimiento de medición para medir únicamente el mensurando.⁵ (ISO 17511:2003)

4.10 Incertidumbre de medición.

Parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente, ser atribuidos al mensurando.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.11 Magnitud de influencia.

Magnitud que no es el mensurando pero que afecta el resultado de la medición.⁵ (ISO 17511:2003)

4.12 Magnitud (medible).

Atributo de un fenómeno, de un cuerpo o de una sustancia, que es susceptible de distinguirse cualitativamente y de determinarse cuantitativamente.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

Nota 1. Propiedades que son expresadas sobre una escala nominal no son cantidades medibles.

Nota 2. Magnitud medible no debe ser confundida con analito.

4.13 Material de control de la veracidad.

Material de referencia que se emplea para evaluar el sesgo de una medición de un sistema de medición.⁵ (ISO 17511:2003).

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.

4.14 Material de referencia (MR).

Material o sustancia cuyo(s) valor(es) es (son) suficientemente homogéneo(s) y bien definido(s) para permitir su uso para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método o la atribución de valores a los materiales.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.15 Material de referencia certificado (MRC).

Material de referencia acompañado de un certificado cuyo(s) valor(es) de la(s) propiedad(es) es (son) certificado(s) por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual los valores de propiedad son expresados y para la cual cada valor certificado está acompañado de una incertidumbre a un nivel de confiabilidad indicado.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.16 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.⁵ (ISO 17511:2003)

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.

4.17 Matriz de un material sistema.

Totalidad de los componentes en un material excepto el analito.⁵ (ISO 17511:2003)

4.18 Mensurando.

Magnitud particular sometida a medición.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.19 Método de medición.

Secuencia lógica de las operaciones, descritas de manera genérica, utilizada en la ejecución de las mediciones.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.20 Metrología.

Ciencia de la medición.⁵ (ISO 17511:2003)

Nota. La metrología incluye todos los aspectos teóricos y prácticos relacionados con las mediciones, cualquiera que sea su incertidumbre, en cualquiera que sea el campo de la ciencia y de la tecnología.

4.21 Patrón de medición.

Material de medición, instrumento de medición, material de referencia o sistema de medición utilizado para definir, realizar, conservar o reproducir a unidades ó uno ó más valores de una cantidad que sirve como una referencia.⁵ (ISO 17511:2003)

4.22 Patrón de medición internacional.

Patrón reconocido por un acuerdo internacional y que sirve internacionalmente como la base para asignar valores a otros patrones de la magnitud concernida. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.23 Patrón de medición primario (patrón primario o calibrador primario).

Patrón que es designado o ampliamente reconocido por tener la más alta jerarquía metrológica y cuyos valores son aceptados sin referencia a otros patrones de la misma magnitud. ⁵ (ISO 17511:2003)

Nota. Para los materiales de referencia, el valor puede ser obtenido por aplicación de un procedimiento de medición de referencia primario.

4.24 Patrón de medición secundario (patrón secundario o calibrador secundario).

Patrón cuyos valores son asignados por comparación con un patrón primario de la misma magnitud. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.25 Patrón de medición de trabajo (patrón de trabajo).

Patrón que es usado rutinariamente para calibrar o verificar medidas materiales, instrumentos de medición o materiales de referencia. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.26 Precisión de medición.

Grado de concordancia entre resultados independientes de mediciones obtenidos bajo condiciones establecidas. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.27 Procedimiento de medición.

Conjunto de operaciones, descritas de forma suficientemente detallada, que se utilizan para la ejecución de mediciones particulares de acuerdo a un método dado. ³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.28 Procedimiento de medición de referencia por convención internacional.

Procedimiento de medición de referencia que proporciona valores que no son metrológicamente trazables al SI pero los cuales se usan como valores de referencia por acuerdo internacional para una magnitud definida. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.29 Procedimiento de medición de referencia.

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. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.30 Procedimiento de medición de referencia primario.

Procedimiento de medición de referencia que tiene la más alta jerarquía metrológica, cuyas operaciones pueden ser completamente descritas y entendidas, para el cual la declaración de la incertidumbre puede ser descrita en términos de las unidades del Sistema Internacional y cuyos resultados son aceptados sin referencia a patrones de medición de la magnitud que ha sido medida. ⁵ (ISO 17511:2003)

Nota. El Comité Consultivo de Cantidad de Sustancia (CCQM) utiliza el término de “método primario de medición”, pero el término “procedimiento de medición de referencia primario” en el presente contexto está empleado conforme al Vocabulario Internacional de Metrología (VIM) ¹⁰. El término de “método definitivo” fue omitido por el VIM, pero en algunas ocasiones se emplea para realizar una completa investigación y evaluar los procedimientos de medición de referencia de alta exactitud.

4.31 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. ⁵ (ISO 17511:2003)

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.

4.32 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 calibradores preparados por el fabricante, mismos que deben traer la referencia a un patrón de mayor jerarquía metrológica. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.33 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.

4.34 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. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.35 Sesgo de medición.

Diferencia entre el resultado de medición esperado y el valor verdadero del mensurando. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.36 Trazabilidad metrológica.

Propiedad del resultado de una medición ó el valor de un patrón, donde este puede ser relacionado a referencias establecidas, usualmente patrones nacionales o internacionales, a través de una cadena no interrumpida de comparaciones todas ellas teniendo incertidumbres establecidas. ⁵ (ISO 17511:2003)

4.37 Validación:

Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos del método para una utilización o aplicación específica prevista.³ (NMX-CH-152-IMNC-2005)

4.38 Valor verdadero de una cantidad (valor verdadero).

Valor consistente con la definición de una magnitud particular dada.⁵ (ISO 17511:2003)

4.39 Veracidad de medición.

Grado de concordancia existente entre la media aritmética de un gran número de resultados y el valor verdadero o aceptado como referencia.⁵ (ISO 17511:2003)

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.

5.0 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.

6.0 TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES

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

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.** (98/79/EC, Anexo I (A) (3) 2nd párrafo).

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, 17025 y 18153.

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 <http://www.bipm.org/en/convention/mou/jctlm.html>.

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 e ISO 15193.

Existen publicadas en la página web antes mencionada dos 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 mensurando 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.

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 e IFCC

<http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-db/>
respectivamente.

y <http://www.ifcc.org/>,

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 metrológicas, 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.

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

| Información generada para química clínica: (IFCC, ISO, INM, IRMM) | Información 2004 sobre las mediciones biológicas |
|--|--|
| <p>1) Normas de ISO:</p> <p>i) GUIDE 34:2000/Cor 1:2003 "General requirements for the competence of reference materials producers".</p> <p>ii) ISO 15194:2002 "In vitro diagnostic medical devices- Measurements of quantities in samples of biological origin – Description of reference materials"</p> <p>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"</p> | <p>1) Normas existentes sobre referencias biológicas:</p> <p>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.</p> |

| Información generada para química clínica: (IFCC, ISO, INM, IRMM) | Información 2004 sobre las mediciones biológicas |
|--|--|
| <p>2) Métodos de referencia</p> <p>El "sistema de referencia"</p> <p>Jerarquía de incertidumbre de calibración</p> <p>Trazabilidad y Conmutabilidad</p> <p>Unidades SI</p> | <p>2) Métodos de referencia</p> <p>No hay principios codificados.</p> <p>Falta de métodos de referencia o de alto orden y falta de principios reconocidos.</p> <p>No cuentan con ningún documento que introduzca el cálculo de la incertidumbre, así como el establecimiento de la trazabilidad o la conmutabilidad acordada.</p> <p>Se emplean principalmente unidades internacionales (UI)</p> |

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 de términos fundamentales y generales⁴ (NMX-Z-055-1997-IMNC) está clasificada de acuerdo a las jerarquías de calibración: patrón de medición primario, patrón de medición secundario, patrón de medición de transferencia y patrón de medición 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.

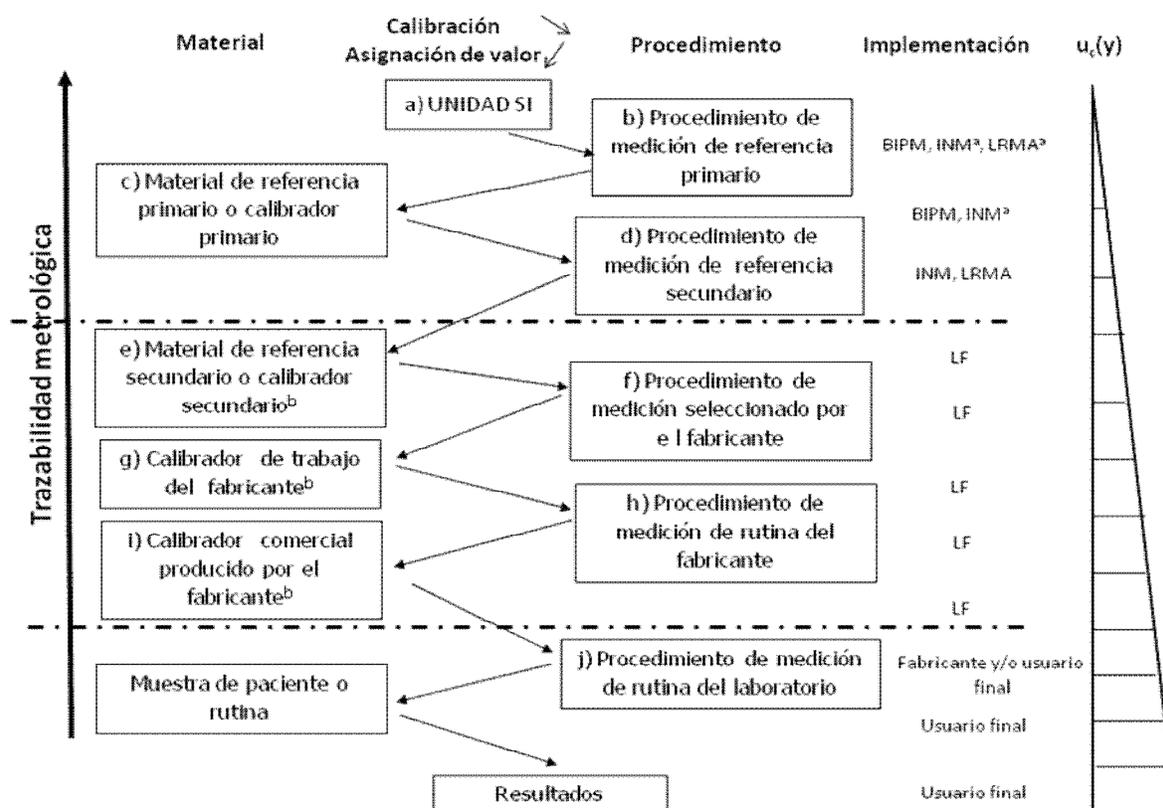
Una cadena de trazabilidad metrológica general a las unidades del SI, incluye los siguientes conceptos, los cuales deben ser identificados:

- a) Unidades del SI de medición, ya sea unidad base o derivada, a la cual debe hacer referencia la trazabilidad metrológica.
- b) Procedimiento de medición de referencia primario.
- c) Calibrador primario.
- d) Procedimiento de medición de referencia secundario.
- e) Calibrador secundario.

- f) Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante.
- g) Calibrador de trabajo del fabricante.
- h) Procedimiento de medición establecido por el fabricante.
- i) Calibrador preparado por el fabricante.
- j) Procedimiento de medición de rutina del usuario final.

Las definiciones de los términos anteriores se encuentran en el punto 4.0

Figura 6.1 Cadena de trazabilidad metrológica general.



En la figura 6.1 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.

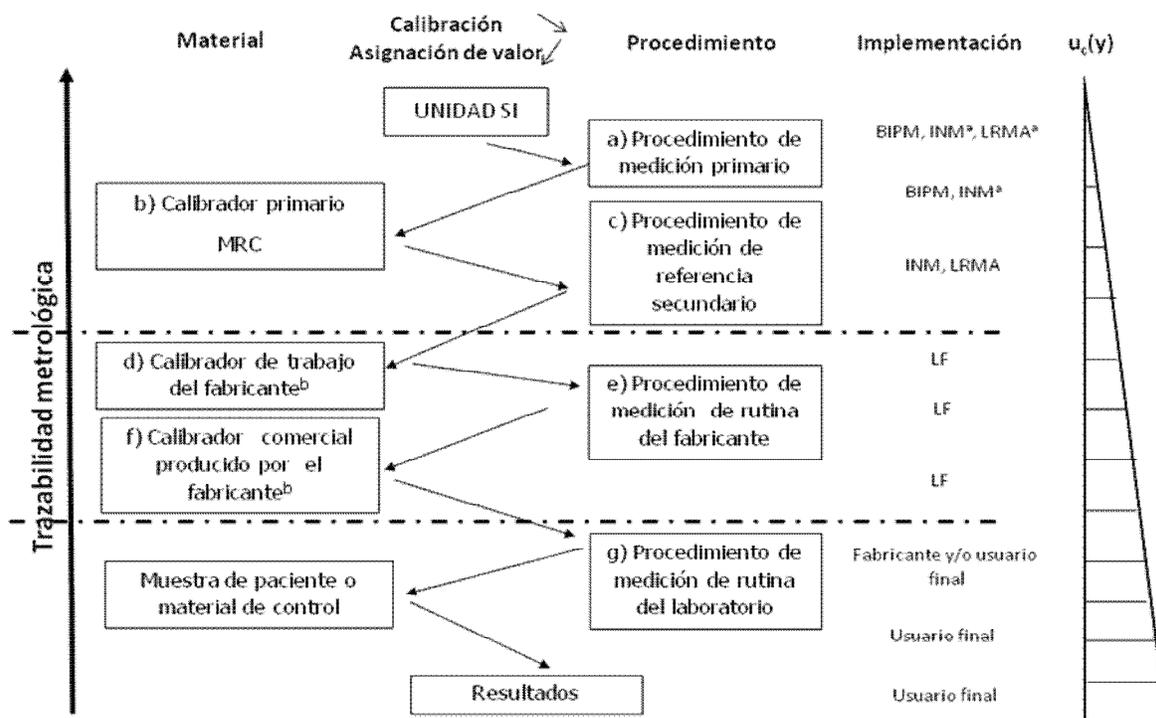
De acuerdo a la guía ISO 17511 se establecen 5 cadenas de trazabilidad a través de materiales de referencia y procedimientos de medición de referencia, mismas que se describen a continuación:

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 6.2.

Figura 6.2. Cadena de trazabilidad utilizando procedimientos de medición primarios y calibradores primarios con trazabilidad al SI.



^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).

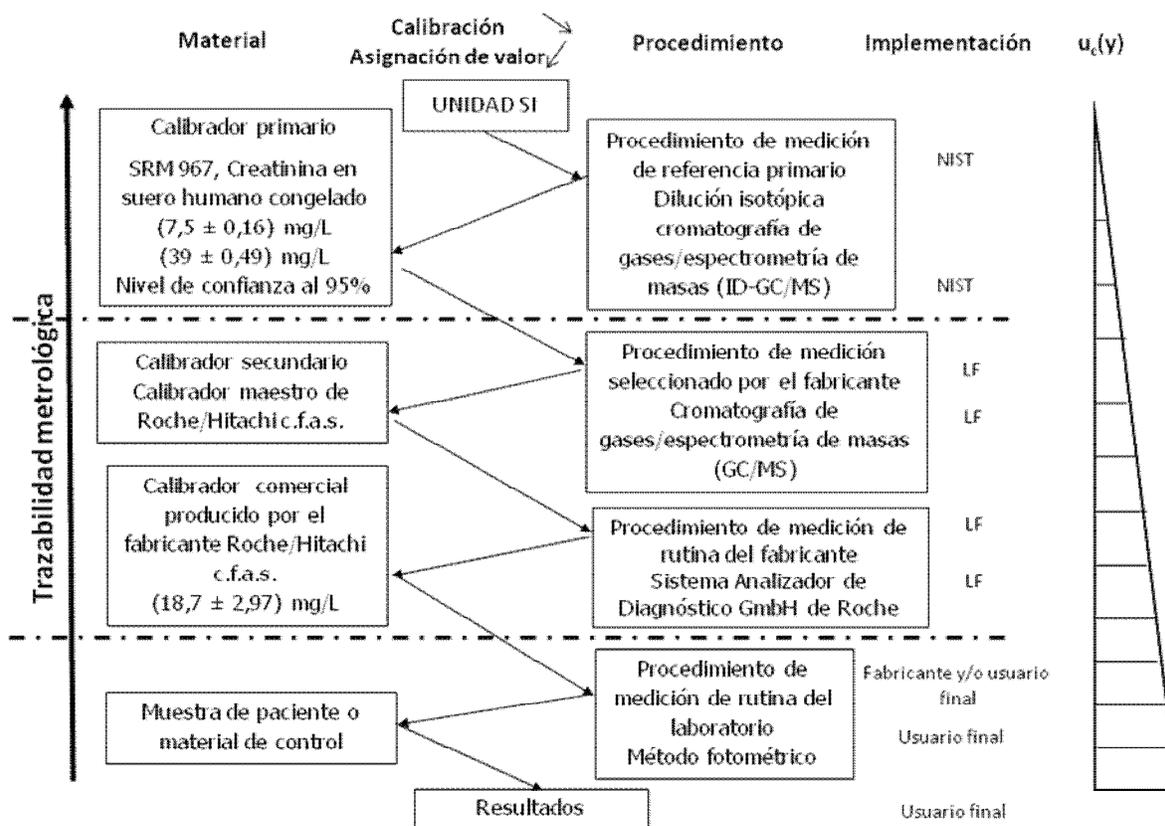
En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

- a) Procedimiento de medición de referencia primario.
- b) Calibrador (es) primario (s).
- c) Procedimientos de medición de referencia secundarios.
- d) Calibradores de trabajo del fabricante.
- e) Procedimiento de medición de rutina del fabricante.
- f) 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 6.3 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

Figura 6.3 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metroológica para la medición de la creatinina.



En la tabla 1 del anexo A, se muestran algunos ejemplos ilustrativos de los ensayos que requieren 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.

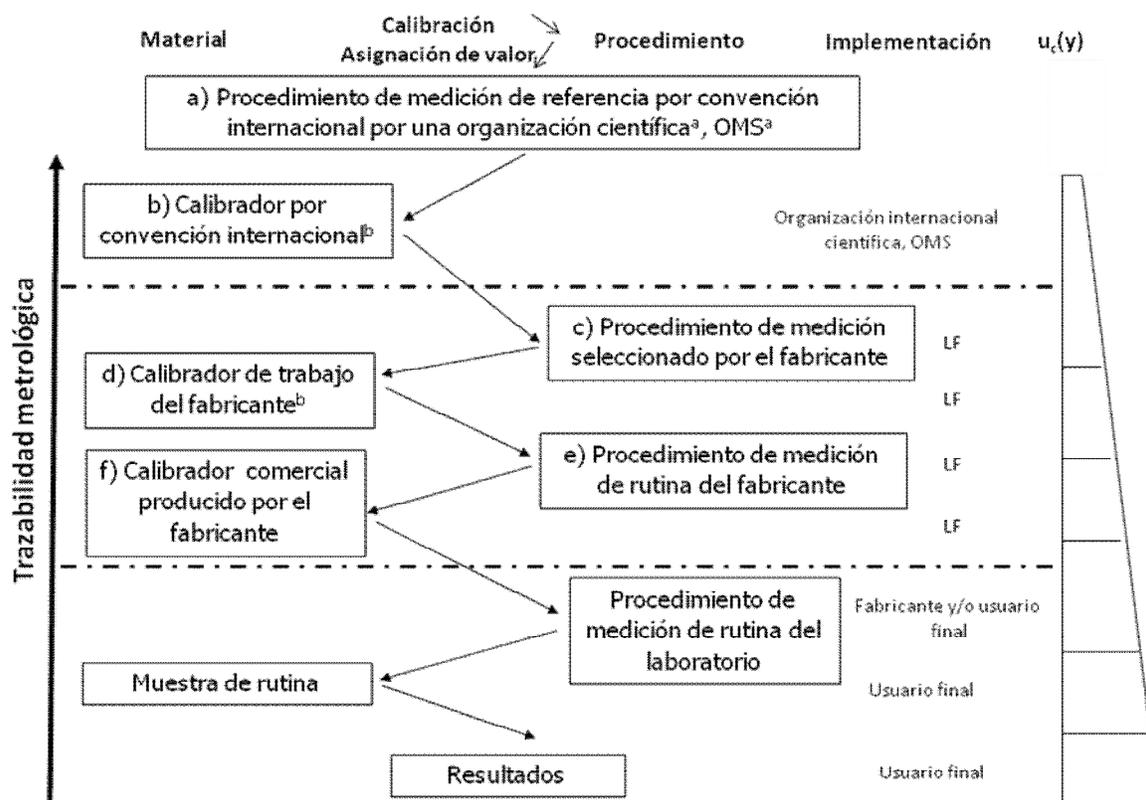
El acuerdo internacional es necesario sobre tales sistemas de medición de referencia sin trazabilidad metrológica a las unidades del SI, para evitar que diferentes sistemas de medición de referencias nacionales o regionales proporcionen resultados diferentes de muestras de pacientes, los cuales carecen 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 6.4, la cual aplica a magnitudes que implican componentes, tales como la hemoglobina A_{1c}.

Figura 6.4. 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.



^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).

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.

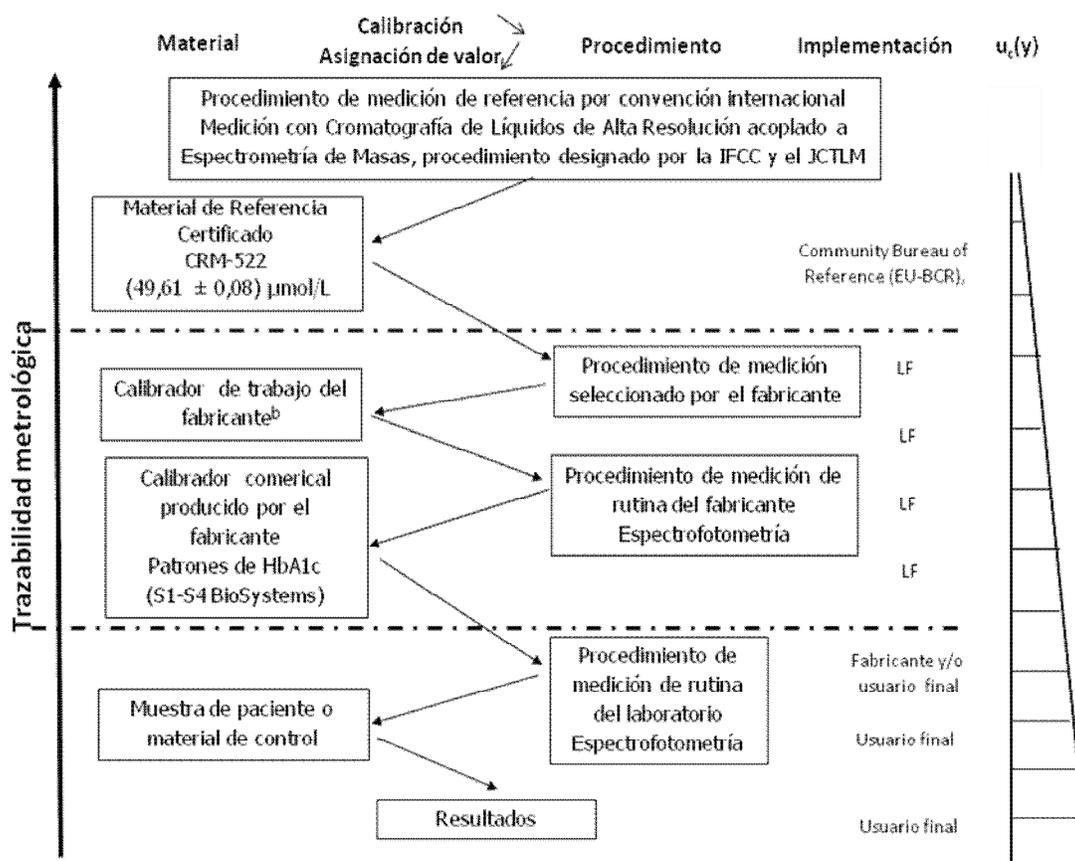
Ejemplo: Espectrofotometría que se utiliza como método de rutina en los laboratorios clínicos.

- 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 6.5 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

Figura 6.5 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición de la hemoglobina.

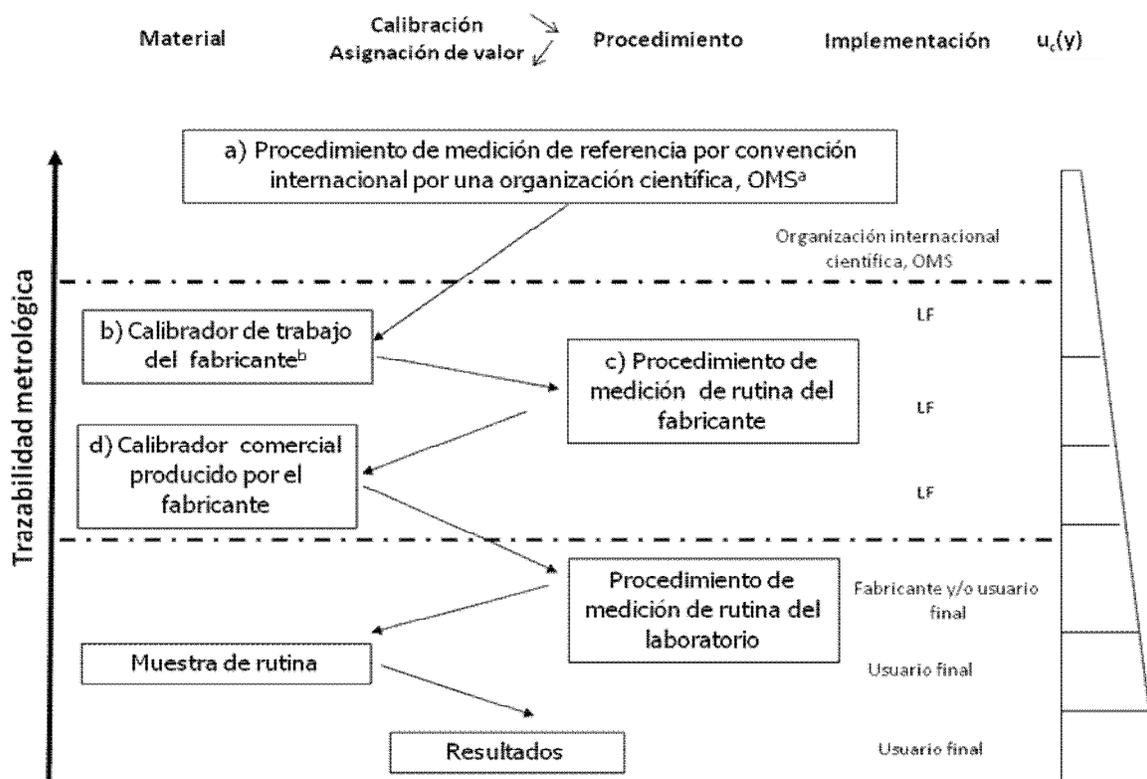


En la tabla 2 del anexo A, se muestran algunos ejemplos ilustrativos de los ensayos que requieren cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 2.

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 6.6. 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.

Figura 6.6 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.



^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).

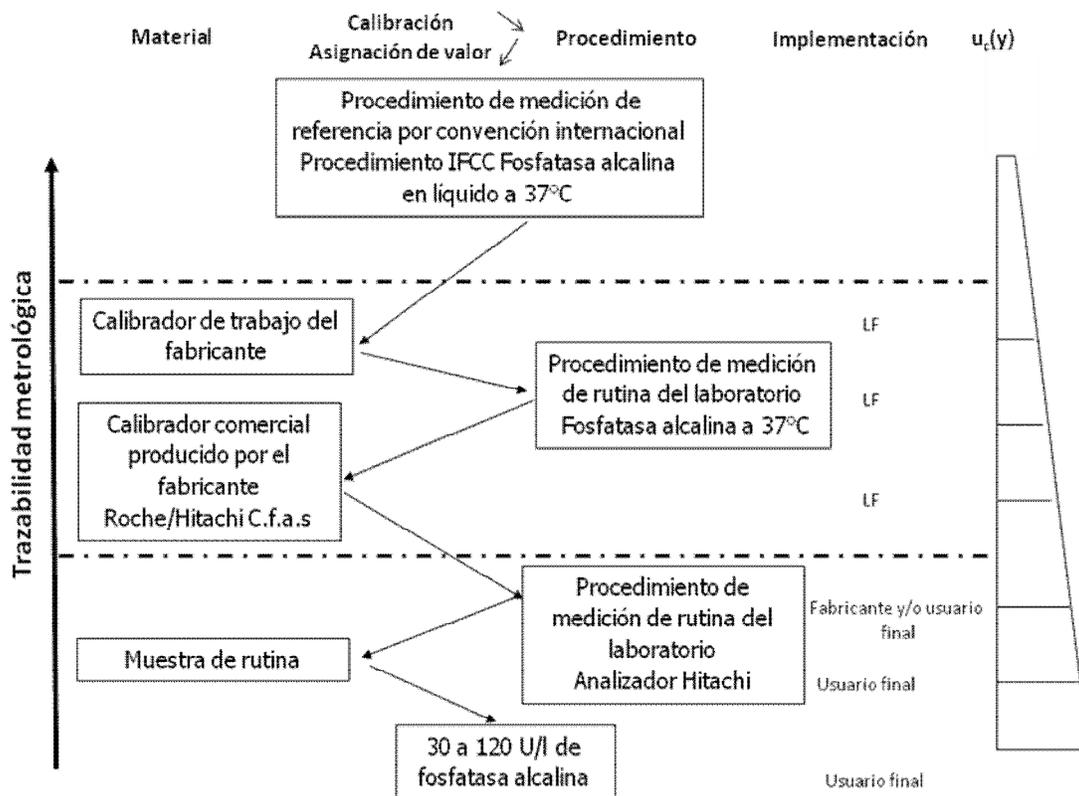
En este caso la trazabilidad del resultado de medición se puede obtener a través de:

- 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 6.7 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

Figura 6.7 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición de fosfatasa alcalina.



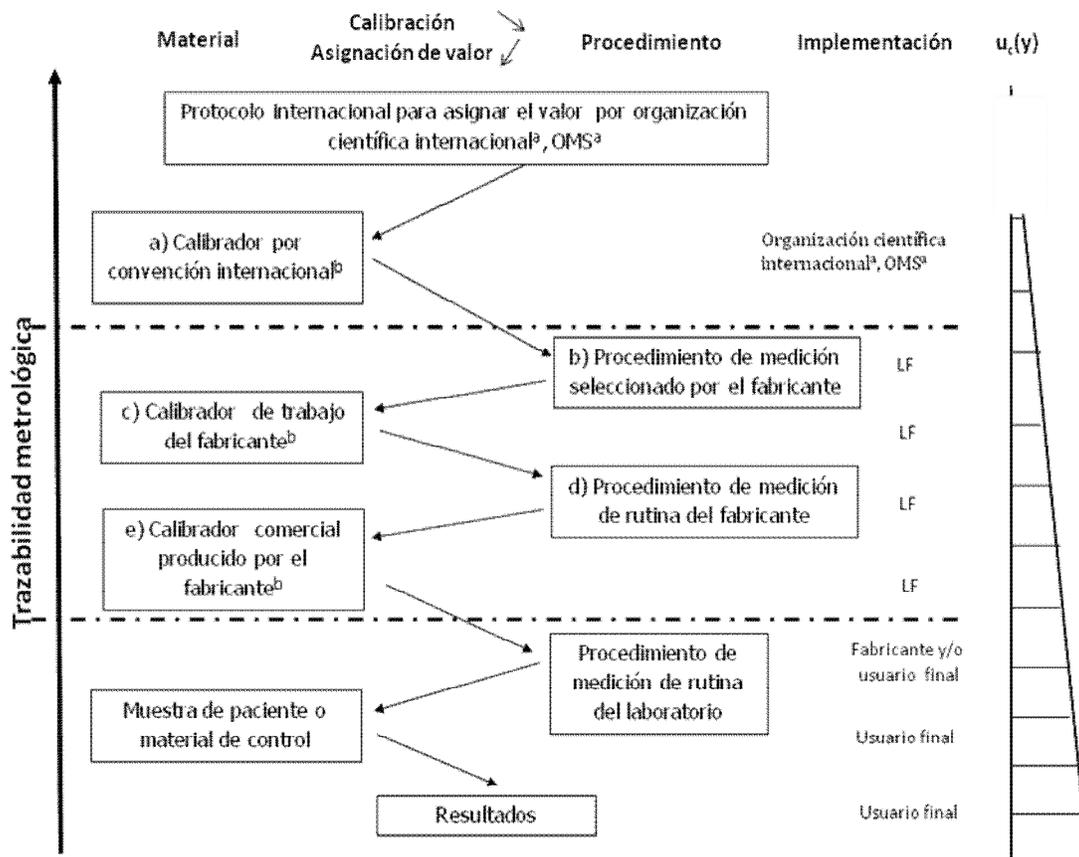
En la tabla 3 del anexo A, se muestran algunos ejemplos ilustrativos de los ensayos que requieren cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 3.

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 6.8.

Figura 6.8 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



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

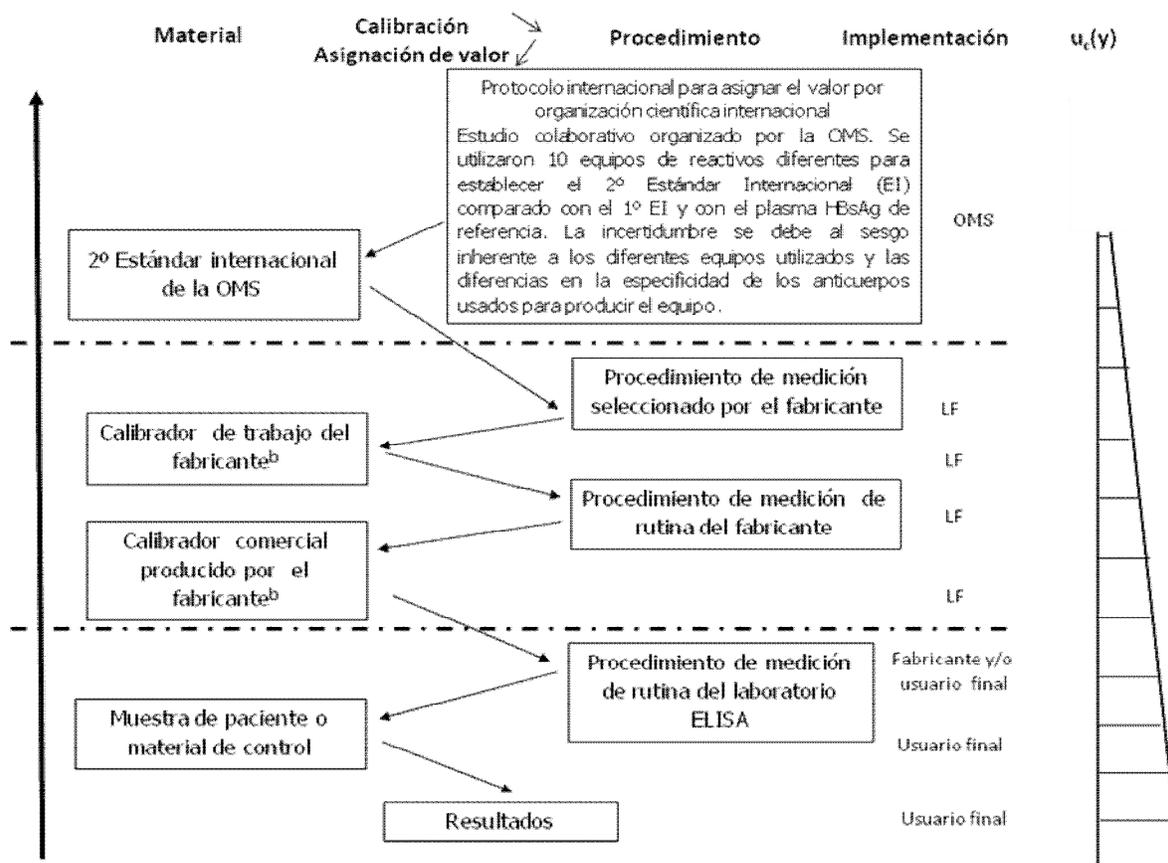
^b El calibrador puede ser material con una matriz parecida a la de las muestras de origen humano que han de medirse por el procedimiento de medición de rutina del usuario final.
BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas), INM (Instituto Nacional de Metrología), LRMA (Laboratorio de Referencia de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

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

- 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.
- Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante.
- Calibrador de trabajo del fabricante.
- Procedimiento de medición de rutina del fabricante.
- Calibrador comercial producido por el fabricante

En la figura 6.9 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

Figura 6.9 Ejemplo para la cadena de trazabilidad metrológica para la medición del antígeno de superficie de hepatitis B.



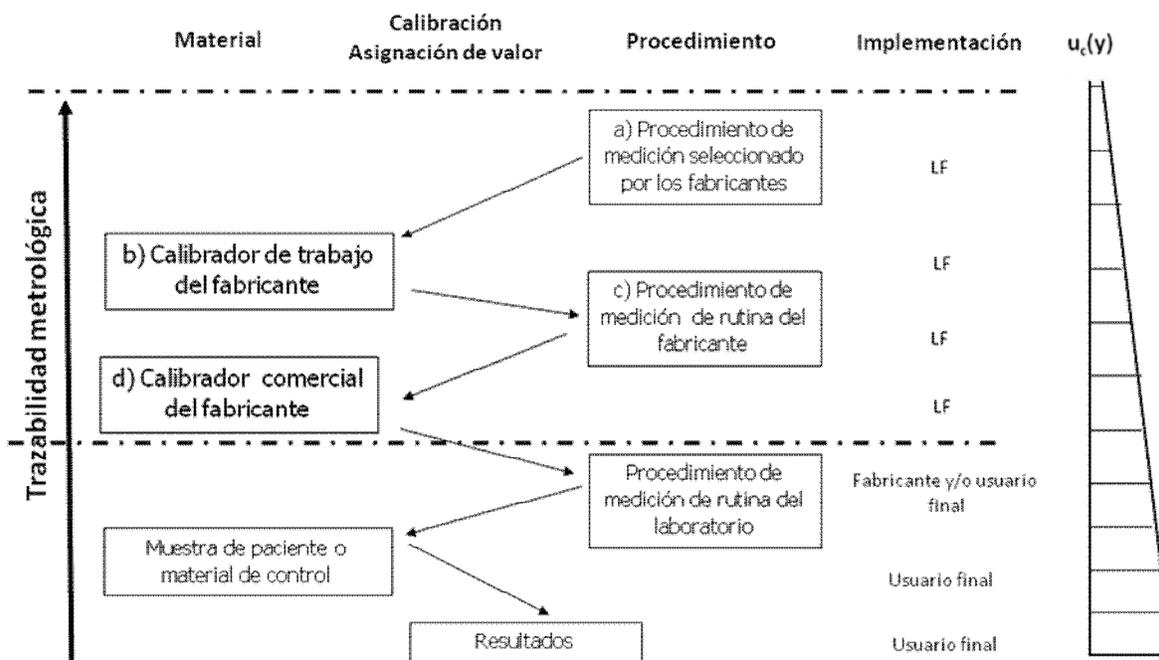
En la tabla 4 del anexo A, se muestran algunos ejemplos ilustrativos de los ensayos que requieren cumplir con la cadena de trazabilidad del caso 4.

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 6.10

Figura 6.10 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.

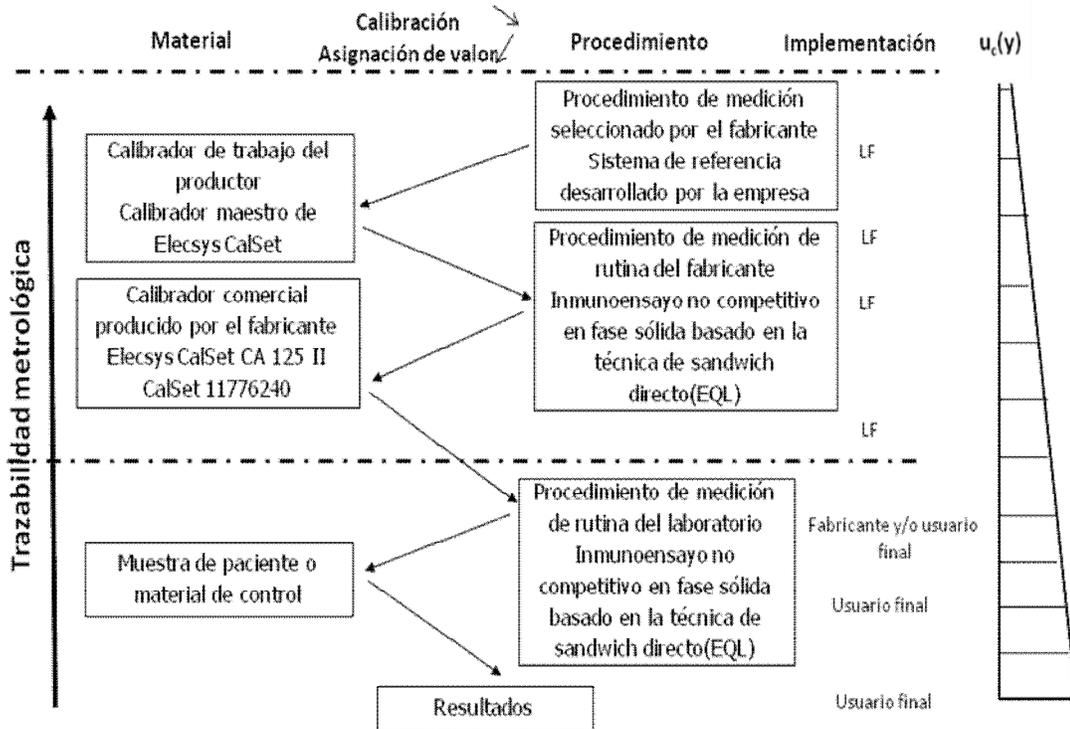


En este caso la trazabilidad se puede obtener a través de:

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

En la figura 6.11 se presenta un ejemplo de aplicación específico.

Figura 6.11 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 ilustrativos de los ensayos que requieren 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 media | Fabricantes de productos médicos para el Diagnóstico In Vitro |
| Parte inferior | Laboratorios clínicos |

Nota: Ver figura 6.1

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. Así mismo es responsabilidad de los laboratorios clínicos participar en ensayos de aptitud con valores de referencia certificados cuando estos estén disponibles.

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). 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:

- a. 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.
 - b. 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.

7.0 INCERTIDUMBRE DE LA 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, ema / CENAM / Secretaría de Economía. Marzo de 2008.

8.0 VALIDACIÓN DE LOS 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, ema / CENAM / Secretaría de Economía. Marzo de 2008.

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

Tabla 1. Ejemplos ilustrativos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que requieren 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 SERICO | 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 | ± 3 ug/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 | 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 | Creatinina | Roche / Hitachi | 4,32 mg/dL ó 382 µmol/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 amarillónaranja. Su intensidad cromática directamente proporcional a la concentración de creatinina se mide fotométricamente. | Concentración | mg/dL | Suero | |
| CREATININA EN SUERO | 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 | Creatinina | | | | | | | | | | |
| | Fracción 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; cal 3: 13,2 mg/dL | | 188 2208 | Suero bovino | HPLC | Reflectancia | Concentración | mg/dL | 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 |
| GLUCOSA | 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 % | | | | | | | | | | | |
| TIROXINA TOTAL T4 | Fracción de masa | Cristales de tiroxina | | IRMM-468, Thyroxine (T4) | HPLC-UV, HPLC-MS, titulación coulométrica Karl Fischer, espectroscopia NMR. | 98,6 % | 0,7 % | Tiroxina | Roche Diagnostics | cal 1: 51,5 nmol/L y cal 2: 232 nmol/L | cal 1: 3,11 nmol/L y cal 2: 12,5 nmol/L | Elecsys Calset | Suero | Dilución isotópica: cromatografía de gases/espectrometría de masas (ID-GC/MS) | EQL | Concentración | g/mL | 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 |
| 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 | | | | | | | | | | | |

| 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 |
| CALCIO EN SUERO | Concentración de cantidad de sustancia | Suero humano | DIEM acoplado a plasma inductivamente (PIA-EM) | SRM 956b, electrolyte in frozen human serum | Calibración de lectura directa para electrodo de ion - selectivo | nivel 1 2,949 ±0,019 mmol/L, nivel 2 2,456 ±0,015 mmol/L y nivel 3 1,974 ±0,013 mmol/L | 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 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 |
| | 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 | | | | | | | | | | | |

| 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 |
| PROGESTERONA | Concentración de cantidad de sustancia | Suero humano | DI-CG-EM | BCR-347, progesterone in human serum | ID-GC-MS (Dilución isotópica cromatografía de gases espectrometría de Masas) | 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 Calsset | Suero | EQL | EQL | Concentración | nmol/L | suero o plasma |
| 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 | 100 mg/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 |

NOTA: cal = calibrador
EQL = Electro quimioluminiscencia

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

| ENSAYO | MAGNITUD | CALIBRADOR POR CONVENCIÓN INTERNACIONAL | | | | | CALIBRADOR COMERCIAL | | | | | | MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO | | | | |
|----------------------------|--|---|--|---|---------------|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|---|------------------------|------------|--------|
| | | MATRIZ | MRCs SIN TRAZABILIDAD AL SISTEMA INTERNACIONAL | METODO DE REFERENCIA | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | SUSTANCIA | MARCA | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | IDENTIFICACION 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 | 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 | 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 | Espectrofotometría | Concentración | g/dL ó g/L | Suero |

Tabla 3. Ejemplos ilustrativos de algunos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que requieren 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 | IDENTIFICACION 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) μ 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 | Espectrofotometría | Espectrofotometría | AMY | U/L | Suero |
| FOSFATASA ALCALINA | Fosfatasa alcalina | suero fresco y congelado | IFCC Alkaline Phosphatase liquid 37°C | | | | Roche / Hitachi | 204 U/l | 2,32 U/l | Calibrador C.f.a.s. | Suero | Espectrofotometría | Analizador Hitachi a 917 (fotometría) | Fosfatasa alcalina | U/l | Suero |

Tabla 4. Ejemplos ilustrativos ensayos utilizados en el laboratorio clínico que requieren 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 | IDENTIFICACION 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) | | | | 270,9x10(9)/L | -7,9 | Calibrador SCS-100 | Sangre | Método SSF: ratio plaquetas/eritrocitos | Citometría de Flujo | Contenido Plaquetas | X10(9)/L | Sangre | |
| 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 | |
| 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 | |

| ENSAYO | MAGNITUD | MATERIAL DE REFERENCIA PRIMARIO | | | | CALIBRADOR COMERCIAL | | | | | | | MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO | | | |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--|-------------------------|---------------|----------------------|-----------------|---|--|-------------------------------|---------------|--|---|------------------------|----------|--------|
| | | MATRIZ | PROTOCOLO INTERNACIONAL | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | SUSTANCIA | MARCA | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | IDENTIFICACION DEL FABRICANTE | MATRIZ | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO | MAGNITUD A CUANTIFICAR | UNIDADES | MATRIZ |
| 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 International Reference Preparation, 1999 | 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 | µg/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 | IDENTIFICACION DEL FABRICANTE | MATRIZ | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO | MAGNITUD A CUANTIFICAR | UNIDADES | MATRIZ |
| 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 | | | Quimiolu miniscencia | 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 | | | Quimiolu miniscencia | Concentración | µU/L | |
| HORMONA LUTEINIZANTE | Concentración | Hormona pituitaria | WHO 80/552 Luteinizing hormone, human, pituitary, Lyophilized. 2nd International Standard, 1988 | 35 IU / ampolleta | | Hormona luteinizante | SIEMENS MEDICAL | Nivel bajo: 1,66 IU/L Nivel alto: 116 IU/L | | cal b nivel low nivel high | | | Quimiolu miniscencia | Concentración | IU/L | |
| PARATOHORMONA INTACTA | Concentración | | WHO79/500 | | | PTH | SIEMENS MEDICAL | L 2.97 pmol/L H 93.3 pmol/L | | cal pth nivel low nivel high | | | Quimiolu miniscencia | Concentración | pmol/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 | IDENTIFICACION DEL FABRICANTE | MATRIZ | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO | MAGNITUD A CUANTIFICAR | UNIDADES | MATRIZ |
| PROLACTINA | Concentración | Suero humano | WHO3rdIRP (84/500) | | | Prolactina | Roche diagnostics | cal 1: 0,075 mIU/L cal 2: 2100 nmIU/L | cal1: 0,04 mIU/L cal 2 37,2 mIU/L | Elecsys Calset | Suero | EQL | EQL | Concentración | mIU/L | Suero |
| HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH) | Concentración de TSH | Suero humano | WHO2ndIRP (80/558) | | | TSH | Roche diagnostics | cal 1: 0,0 mIU/L, cal 2: 1,5 mIU/L | cal1: 0,01 mIU/L y cal 2: 0,02 mIU/L | Elecsys Calset | Suero | EQL | EQL | Concentración | mIU/L | Suero |
| ANTICUERPOS ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B | Cantidad de anticuerpos presentes | suero humano | 1st WHO Reference Standar1977 | | | Antígeno de superficie | Roche diagnostics | cal 1: 10,9 IU/L y cal 2: 517 IU/L | cal 1: 0,5 IU/L y cal 2: 9,1 IU/L | Elecsys CalSet Anti-HBs CalSet 11820524 | Suero | EQL | EQL | Concentración | IU/L | Suero |

NOTA: cal = calibrador

EQL= Electro quimioluminiscencia

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

| ENSAYO | MAGNITUD | CALIBRADOR COMERCIAL | | | | | | | MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO | | | |
|---|--|-----------------------------|---|--------------------------------|---------------|--|--------------------------|--|---|--|--|--|
| | | SUSTANCIA | MARCA | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | IDENTIFICACION 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 | 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. |
| DETECCIÓN DE C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEAE | Presencia ó ausencia de C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEAE 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 ó ausencia de C. TRACHOMATIS Y N. GONORRHOEAE. D.O. a 660 nm | Copias por mililitro. D.O. | Amortiguador or CT/NG Lys y Buffer CT/NG Dil |

| ENSAYO | MAGNITUD | CALIBRADOR COMERCIAL | | | | | | | MUESTRAS DEL PACIENTE EN EL LABORATORIO CLÍNICO | | | |
|---------|---------------|----------------------|------------------------|---|--|--|--|---|---|------------------------|----------------------|--------|
| | | SUSTANCIA | MARCA | CONCENTRACIÓN | INCERTIDUMBRE | IDENTIFICACION DEL FABRICANTE | MATRIZ | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DEL FABRICANTE | PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE RUTINA DEL LABORATORIO | MAGNITUD A CUANTIFICAR | UNIDADES | MATRIZ |
| CA 19-9 | Concentración | | Roche diagnostics GmbH | cal 1: 21,2 kIU/L y cal 2: 250 kIU/L | cal 1: 3,25 kIU/L y cal 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 | cal 1: 33,5 kIU/L y cal 2: 504 kIU/L | cal 1: 1,74 kIU/L y cal 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. Inmunoensayo no competitivo en fase sólida basado en la técnica de sandwich directo(EQL) | Concentración | 0 - 35 UI/mL o kUI/L | Suero |
| | | | Adaltis | cal 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. | | | | |

NOTA: cal = calibrador

EQL= Electro quimioluminiscencia

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO/BS/04.1995 "Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference materials (revised 2004)
2. ISO guide 30. Terms and definitions used in connection with reference materials. 1992.
3. NMX-CH-152-IMNC-2005. Metrología en Química - Vocabulario.
4. NMX-Z-055-1997-IMNC, Metrología - Vocabulario de términos fundamentales y generales.
5. ISO guide 17511 In Vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. First Edition 2003-08-15
6. Report WHO consultation on global measurement standards and their use in the in vitro Biological Diagnostic Field. Geneva, Switzerland, 7-8 June 2004
7. <http://www.bipm.org/en/convention/mou/jctlm.html>.
8. Política de trazabilidad de la entidad mexicana de acreditación (ema).
9. A history of biological standardization. The characterization and measurement of complex molecules important in clinical and research medicine. Contributions from the UK 1900-1995. What, why, how, where and by whom. A personal account by D.R. Bangham.
10. JCGM 200:2008, "International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)". 3rd edition, 2008.

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS

| INCISO | PÁGINA | CAMBIO(S) |
|--------|--------|--|
| 6.2 | 14 | Se modifico de forma la tabla 1. |
| 6.3.1 | 15 | Se cambio la referencia al VIM por la referencia a la NMX-Z-055-1997-IMNC |
| 6.4.3 | 30 | Al párrafo uno de ese inciso se agregó: "Así mismo es responsabilidad de los laboratorios clínicos participar en ensayos de aptitud con valores de referencia certificados cuando estos estén disponibles" |

| INCISO | PÁGINA | CAMBIO(S) |
|-----------------------|---|--|
| Varios | 19, 24, 25, 27, 29, 32, 39, 40, 41 y 45 | Se cambio la frase “se muestran algunos ejemplos de los ensayos que deben” por “se muestran algunos ejemplos ilustrativos de los ensayos que requieren” |
| Anexo A | 32 | Se modificaron las 5 tablas que incluye el anexo. |
| Anexo A | 38, 44 y 46 | Se agregaron las notas a las tablas 1, 4 y 5 (cal = calibrador y EQL = Electro quimioluminiscencia) |
| Bibliografía | 47 | Se agrego la referencia 10 |
| Observaciones: | | |