

Trazabilidad metrológica, validación analítica y consenso de resultados en la confiabilidad del laboratorio clínico

Palabras clave: Trazabilidad, metrología,
validación analítica.

Key words: Traceability, metrology,
analytical validation.

Recibido: 23/01/2009
Aceptado: 14/02/2009

Arturo M Terrés Speziale*

* JAR Quality, SA de CV.

Correspondencia:
Dr. Arturo M Terrés Speziale
Blvd. Adolfo López Mateos 2109-501. Col. Alpes San Ángel
01010 México, D.F. E-mail: aterres@qualitat.cc

Resumen

Antecedentes: Metrología es la ciencia de la medición. Incluye todos los aspectos teóricos y prácticos relacionados con la medición y su incertidumbre, en cualquier campo de la ciencia y de la tecnología, incluyendo por supuesto al laboratorio clínico. Dentro de la metrología, la trazabilidad ocupa un lugar central. Se trata de la propiedad del resultado de una medición o del valor de un calibrador, de tal manera que pueda ser relacionada con referencias determinadas, generalmente patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo todas las incertidumbres determinadas. **Objetivo:** La Norma ISO 15189:2003 fue desarrollada con la meta de establecer requisitos para acreditar el Sistema de Gestión de Calidad y la Competencia Técnica de los laboratorios clínicos, abarcando desde la etapa pre hasta la post examen. Desde el punto de vista metrológico, lo más sobresaliente de esta Norma se encuentra precisamente en la etapa analítica, la cual se fundamenta en la necesidad de que los laboratorios generen resultados analíticos absolutamente confiables, por lo que es recomendable que los profesionales del laboratorio comprendamos los conceptos de trazabilidad, incertidumbre, validación y consenso para que, en consecuencia, podamos ubicar cuál es la responsabilidad primaria de los fabricantes de sistemas analíticos, cuál es la de los laboratorios clínicos y cuál es el rol que corresponde a los esquemas de evaluación externa de la calidad, también llamados proveedores de ensayos de aptitud. **Material y métodos:** Se trata de una breve revisión basada en preguntas concretas de la Norma ISO 17511:2003 Dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* —Medición de cantidades

Abstract

Background: Metrology is the science of measurement. It includes all aspects, both theoretical and practical with reference to measurements, whatever their uncertainty, and in whatever fields of science or technology they occur, including Laboratory Medicine. Within metrology, traceability stands on a central point. It is the property of a measurand outcome or from the value of a calibrator in order to be relate with specific references which are usually international or national standards through a non-interrupted chain of comparisons with established uncertainty. **Goal:** ISO 15189:2003 was developed in order to establish requisites for Clinical Laboratories Accreditation through Quality Management and Technical Competence from pre through post examination stages. From the metrological perspective the most important issue is located on the analytical phase, where the main goal is to provide reliable results, requiring that laboratory professionals understand clearly the importance of traceability, uncertainty, validation, consensus in order to establish the shared responsibility of Manufacturers of Medical Devices and Analytical systems, Clinical Laboratories responsibility on validation and internal quality control plus the role of Proficiency Testing Programs on laboratories consensus accuracy. **Material and methods:** This is a brief review through specific questions of ISO 17511:2003 *In Vitro Diagnostic Medical Devices—Measurement of Quantities in Biological Samples—Metrological Traceability of Values Assigned to Calibrators and Control Materials* where a process evaluation, definitions, and practical cases are presented in order to allow applicability on internal quality control programs and on external proficiency testing schemes. **Outcome:** Clinical labo-

en muestras biológicas— Trazabilidad metrológica de valores asignados para calibradores y materiales de control. Se evalúa el proceso y se presentan definiciones y ejemplos prácticos sobre los requisitos para que puedan ser aplicados en los programas internos y externos de control de calidad de manera práctica y confiable. **Resultados:** La confiabilidad de las pruebas del laboratorio depende fundamentalmente de su trazabilidad metrológica, que a su vez es resultado de la sensibilidad y de la especificidad analíticas del método desarrollado por el fabricante, utilizando materiales primarios de referencia con calidad certificada que, por lo general, son de poca disponibilidad y costo muy elevado, por lo que generalmente sólo son accesibles a laboratorios de investigación y desarrollo, pero no a los laboratorios clínicos ni a los proveedores de ensayos de aptitud. La trazabilidad es una responsabilidad del fabricante, quien debe documentarla perfectamente para que sea proporcionada al usuario a través del distribuidor del sistema analítico para que el laboratorio clínico se encuentre en condiciones de validar y controlar internamente a través de calibradores y controles secundarios apropiados la información que se le proporcione. La responsabilidad de los proveedores de ensayos de aptitud es la de evaluar y documentar la consistencia de los resultados obtenidos por los laboratorios clínicos participantes en los esquemas de evaluación externa de la calidad, utilizando materiales de control secundarios homogéneos, similares a los que se emplean en los programas internos de la calidad analítica. **Conclusión:** La confiabilidad y la aplicabilidad de las pruebas de laboratorio son dos elementos interdependientes que deben ser comprendidos para poder ser alcanzados de manera efectiva, en el que la responsabilidad debe ser compartida de forma sinérgica por todos los actores del sistema, incluyendo proveedores, laboratorios y acreditadores.

28

¿Qué es la trazabilidad metrológica?

De acuerdo con la definición de ISO 17511:2003: Trazabilidad es la propiedad del resultado de una medición o del valor de un calibrador, de tal manera que pueda ser relacionada con referencias determinadas, generalmente patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo todas las incertidumbres determinadas (*figura 1*).

latory test's accuracy depends mainly on metrological traceability, which depends on analytical sensitivity and specificity of developed system by manufacturers. Certified Primary Reference Materials (PRM) use is restricted to research and development laboratories because of high costs and limited availability, in consequence, clinical laboratories and proficiency testing schemes depend mainly on commercial materials. Traceability is a manufacturer's responsibility who shall document it clearly in order to be provided to final users in order allow them validate and control internally through systematic quality control. Proficiency Testing Programs have a complementary role on achieving accuracy utilizing homogeneous quality control material which should be similar to that used on internal quality control programs. **Conclusion:** Accuracy and applicability of laboratory tests are two interdependent elements that must be understood in order to be achieved effectively. This is a shared responsibility where all the system's components must collaborate symmetrically including providers, laboratories and accreditation agencies.

¿Por qué es importante la trazabilidad en el laboratorio clínico?

Para que a un paciente se le pueda efectuar un diagnóstico correcto y se le pueda indicar el tratamiento adecuado sobre la base de un resultado de laboratorio, en cualquier país del orbe es indispensable que este resultado sea perfectamente comparable con los resultados que se emitan en idénticas condiciones en los

demás laboratorios clínicos del mundo, independientemente de que se lleven a cabo en laboratorios de urgencias, o de rutina, dentro o fuera de los hospitales.

¿Cómo se delimitan las responsabilidades en la cadena de trazabilidad?

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:

Nivel 1: Organizaciones internacionales: OMS, IFCC, BIPM, NIST. Estas organizaciones tienen la responsabilidad de investigar y desarrollar procedimientos de medición de referencia primarios, secundarios o acordados por convención internacional, además de investigar y fabri-

car 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.

Nivel 2: Fabricantes de sistemas 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 seleccionados por éste.

Nivel 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 Sistema Internacional de Unidades (SI), cuando éstos existen, y la apli-

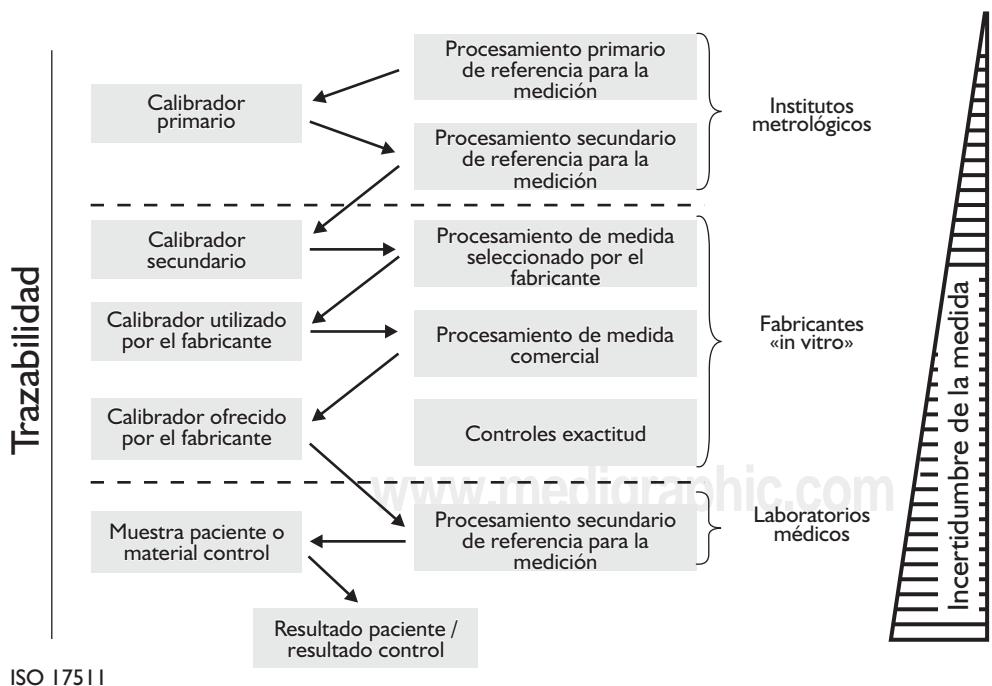


Figura I. Diagrama de la trazabilidad metrológica y de la incertidumbre de la medida conforme a ISO 17511:2003.

cación de sus procedimientos de medición de rutina con competencia técnica para la emisión de los resultados de los pacientes.

¿Quién es el responsable de que los resultados de los equipos de diagnóstico sean trazables a los métodos de referencia?

La responsabilidad radica fundamentalmente a nivel de los fabricantes de los sistemas del diagnóstico quienes deberían proporcionar cuadros sinópticos similares al que se presenta en el cuadro 1 y figura 2.

Hoy día, los fabricantes de sistemas diagnósticos europeos deben cumplir requisitos de trazabilidad documentados para poder ser comercializados en Europa, incluyendo materiales y procedimientos certificados de referencia.

30

¿Cómo apoya el Comité para la Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (JCTLM) a los fabricantes de los equipos de diagnóstico?

Para promover la aplicación de los conceptos de trazabilidad, en la actualidad existe un Comité Multi-

disciplinario que fue integrado por el Comité Internacional para la Acreditación del Laboratorio (ILAC), la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y por el Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM), el cual publica una base de datos actualizada (<http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/>) que permite identificar los materiales disponibles para que los fabricantes de sistemas la puedan utilizar en sus laboratorios de investigación y desarrollo para que, en consecuencia, los utilicen y estén en condiciones de garantizar la trazabilidad de sus sistemas. En la base de datos del JCTLM existen actualmente más de 200 materiales certificados de referencia (MCR) para unos 130 mesurandos, además de 125 métodos y procedimientos de referencia y 76 marcadores biológicos, los cuales se revisan y actualizan constantemente.

¿Cómo se puede definir al material de referencia certificado (MRC)?

La definición de un «material de referencia certificado» está dada en la Guía ISO 30: 1992. Los MRC se preparan generalmente en lotes cuyos valores de propiedad son determinados, dentro de los límites de incertidumbre indicados, por mediciones de las muestras representativas del

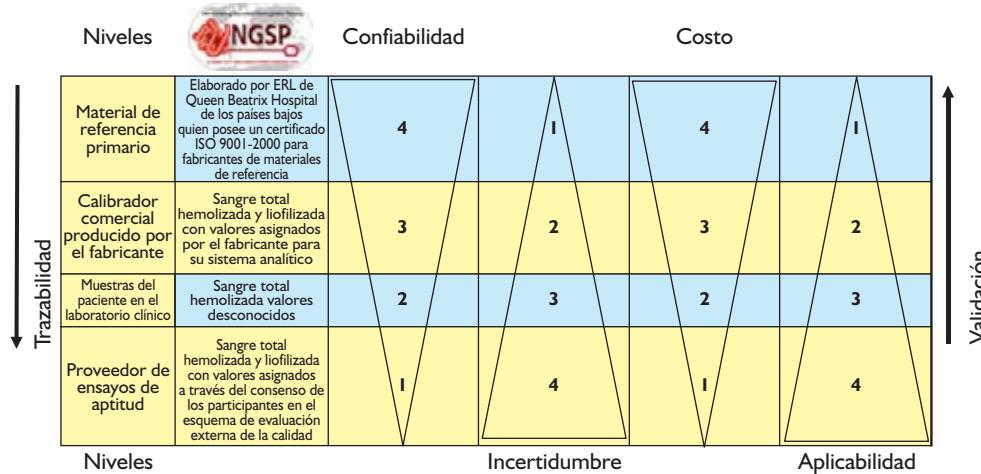


Figura 2. Cadena de trazabilidad y validación de la HbA1c en cuatro niveles desde el laboratorio de investigación y desarrollo hasta el Programa de Ensayos de Aptitud conforme al Comité Nacional de Estandarización de la Medición de Glicohemoglobina.

lote entero. Todos los MRC responden a la definición «patrones» dada en el punto 6.1 de la guía y en el «Vocabulario Internacional de Términos Fundamentales y Generales de Metrología (VIM)».

¿Existen calibradores de referencia disponibles para el 100% de las pruebas?

Ciertos MR y MRC tienen propiedades que no pueden ser determinadas porque no pueden ser correlacionadas con una estructura química establecida o por otras razones, exactamente por métodos de medición físicos y químicos. Tales materiales incluyen ciertos analitos a los que se les ha asignado una unidad relativa, por lo que no existen calibradores primarios certificados para todas las pruebas. El Comité para La Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (JCTLM) está integrado por varios grupos de trabajo dentro de las siguientes categorías:

1. Gases en sangre.
2. Grupos sanguíneos.
3. Factores de la coagulación.
4. Drogas.
5. Electrólitos.
6. Enzimas.
7. Metabolitos y sustratos.

8. Serología microbiana.
9. Metales.
10. Hormonas.
11. Ácidos nucleicos.
12. Proteínas.
13. Vitaminas y micronutrientes.

Es importante recordar que existen dos tipos de pruebas. Las tipo A son trazables al Sistema Internacional de Unidades (ej. amilasa en suero: IFCC 1998). Las tipo B no son trazables al Sistema Internacional de Unidades (ej. HbA1c; éstas, no obstante, cuentan con un Certificado del Programa Nacional para la Estandarización de la Glicohemoglobina NGSP de los Estados Unidos) (figura 2).

¿Existen controles certificados?

Además de existir una certificación para patrones primarios de referencia, también existen sueros control certificados por el Instituto Nacional de Estándares y de Tecnología (NIST) de los Estados Unidos para unos cuantos analitos; los cuales, como ya hemos mencionado previamente, tienen gran confiabilidad, pero costo elevado, lo que resulta en disponibilidad limitada y baja aplicabilidad para los laboratorios clínicos (figura 3, cuadro 1).

31



Figura 3. Certificado del National Institute of Standards & Technology (NIST) para el suero control de química clínica.

¿Qué es la validación analítica y de quién es esta responsabilidad?

Validar es confirmar mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los re-

quisitos del método para una utilización o aplicación específica. Se trata de una responsabilidad compartida entre el proveedor de un sistema de diagnóstico y el laboratorio clínico que lo adquiere a través de los procesos de instalación, calibración y control de calidad interno, el cual pue-

Cuadro I. Cuadro sinóptico de la trazabilidad de tres diferentes pruebas de laboratorio.

Material de referencia primario	Ensayo	Amilasa en suero	Sodio en suero	Carga viral de hepatitis C por PCR
	Magnitud	Concentración de cantidad de sustancia	Fracción de masa	Carga viral. Actividad del virus. D. O A 660 nm
	Matriz	Suero humano	Cristales sodio en cloruro de sodio	Transcrito sintético de RNA
Calibrador comercial producido por el fabricante	Procedimiento de medición de referencia por convención internacional	IFCC (1998)	Gravimetría	PCR con detección enzimática colorimétrica
	Concentración	(0, 102 a 12) kat	99.89%	Entre 50 y 90 copias/reacción
	Incertidumbre	≥ 2.7%	0.03%	CV < 30%
Muestras del paciente en el laboratorio clínico	Sustancia	Amilasa	NIST SRM 919a	HCV monitor test
	Marca	ABC	LMN	XYZ
	Concentración	192 U/L ó 3.21 mkat/L	140 mmol/L	Copias/reacción
	Incertidumbre	4, 12 U/L ó 0.0688 mkat/L	Cal 1: 95; cal 2: 54; cal 3: 220; cal 4: 16 mmol/L	CV < 30%
	Identificación del fabricante	ABC,123	LMN,234	XYZ,789
	Matriz	Suero	Suero bovino	Plasma humano normal
	Procedimiento de medición del fabricante	IFCC (1998)	Espectroscopía de flama de emisión atómica	PCR con detección enzimática colorimétrica
	Procedimiento de medición de rutina del laboratorio	Espectrofotometría	Espectroscopía de flama de emisión atómica	PCR con detección enzimática colorimétrica
	Magnitud a cuantificar	Amilasa	Na	Carga viral. Actividad del virus. D.O A 660 nm
	Unidades	U/L	Mmol/L = mEq/L	Copias por mililitro.
	Variabilidad biológica: límites de referencia	28-100	136-145	Unidades Internacionales, D.O.
	Matriz	Suero humano	Suero humano	No detectable
Hoy día, los fabricantes de sistemas diagnósticos europeos deben cumplir requisitos de trazabilidad documentados para poder ser comercializados en Europa incluyendo materiales y procedimientos certificados de referencia.				

de ser documentado objetivamente, utilizando un formato como el que se muestra en la figura 4.

¿Cuáles son las obligaciones del laboratorio clínico?

Según la Guía de Trazabilidad Metrológica de los Valores Asignados a los Calibradores y Materiales de Control Empleados por el Laboratorio Clínico/Octubre 2008 de la Entidad Mexicana de Acreditación AC, es responsabilidad de los Laboratorios Clínicos Mexicanos que aspiren lograr la Acreditación ISO 15189:2003:

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 y 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 que son trazables al Sistema Internacional de Unidades, 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).

Cuando derivado de la investigación realizada se demuestra que sí 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 en la página del JCTLM sobre el (los) analito(s) correspondiente(s), como evidencia de que sí 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.

¿Cuál es la función y la responsabilidad de los proveedores de ensayos de aptitud?

33

La acreditación de los laboratorios con la Norma 15189:2003 requiere de la participación y apro-

Cuadro II. Valores esperados y nivel de incertidumbre para 12 analitos expresados conforme al Sistema Internacional de Unidades y a las unidades convencionales.

Analito	mmol/L	mg/dL
Calcio	3.532 ± 0.028	14.16 ± 0.11
Cloruro	119.43 ± 0.85	423.4 ± 3.0
Colesterol	6.084 ± 0.077	235.3 ± 3.0
Creatinina	0.4674 ± 0.0053	5.287 ± 0.060
Litio	2.600 ± 0.023	1.804 ± 0.016
Magnesio	1.918 ± 0.021	4.661 ± 0.051
Potasio	6.278 ± 0.052	24.55 ± 0.20
Sodio	141.0 ± 1.3	324.3 ± 2.9
Total glicéridos	1.529 ± 0.035	135.4 ± 3.1 ^a
Triglicéridos	1.271 ± 0.014	112.6 ± 1.3 ^a
Urea	30.75 ± 0.32	184.7 ± 2.0 ^b
Ácido úrico	0.733 ± 0.023	12.32 ± 0.38

OC Process Calidad bajo control

PICC: Programa Interno de Control de Calidad Interno

Trazabilidad Metrológica y Validación Analítica

Fecha de Revisión:	29	5	2007	FOR-QCP-007 Revisión I mar-06
Laboratorio	CRTS		Clave	QCP CRTS BM
Información analítica				
Nombre de la prueba	Área Biología molecular Carga viral VHC			
Código	BM I			
Límites de referencia:	General Rango Mediana Ds. biológica TONKS : 25% del rango	min 0.10 2.60 1.40 0.65	max 2.70 LOG	unidades
Variabilidad biológica:	46.4%			
Metas Analíticas:	ASPEN : 12.5% del rango SIX SIGMA: 4.2% del rango	23.2% 7.7%		
Frecuencia de análisis:	Semanal			
Prioridad:	Pruebas especiales			
Requisitos de la muestra:				
Espécimen:	SANGRE EDTA			
Volumen:	5 mL			
Mínimo absoluto:	1 mL			
Estabilidad de la muestra:	Sangre completa (sin separar plasma) 18-22°C Plasma Refrigerado 4 - 8 °C Plasma Congelado -20°C	4 hrs 8 hrs > 8 hrs		
Recomendaciones para manejar la muestra:	Plasma Congelado -20°C			
Método	AMPLICOR			
Fundamento	RT - PCR			
Instrumento	ROCHE			
Recomendaciones	No utilizar HEPARINA como anticoagulante.			
Promedio índice de varianza PIV	CONTROL Lote Valor Asignado N Media Observada DS CV Media / Valor Asignado	BAJO General 3.5 14 3.2 0.27 8.4% 91%	MEDIO Calculado 4.3 14 4.0 0.19 4.8% 94%	ALTO General 5.0 14 4.8 0.18 3.8% 96%
CONFIABILIDAD				
Precisión Exactitud				
RELEVANCIA				
Médica: Analítica	T Score Z Score CVR (TONKS) ERROR TOTAL ÍNDICE DE VARIANZA	2.8 -1.1 0.18 0.20 20.2	4.0 -1.3 0.10 0.14 13.5	5.3 -1.1 0.08 0.09 9.1
Valores elevados:	VHC Detectado			
Valores reducidos:	VHC No Detectado			
REFERENCIAS	Manual de Procedimientos del Analizador. Año Información Sobre el Método. Año Información Sobre el Método Estadístico. Año			

Figura 4.

bación de todas las pruebas que realice en Esquemas de Evaluación Externa de la Calidad, que hayan sido previamente reconocidos por el cumplimiento de la Guía ILAC G13:2000: Requisitos para la Competencia de Proveedores de Programas para Practicar Ensayos de Aptitud.

Aunque los Programas Internos de Control de Calidad (PICC) son esenciales para lograr la precisión, es necesario complementarlos con las pruebas de aptitud que se lleven a cabo a través de los Esquemas de Evaluación Externa de la Calidad (EEEC), los cuales representan una herramienta adicional para documentar las diferencias y encontrar las áreas de oportunidad para alcanzar la exactitud al homologar los resultados de los sistemas analíticos siendo particularmente útiles para lograr la comparabilidad y la uniformidad no solamente entre los laboratorios clínicos participantes, sino también entre los sistemas de diagnóstico disponibles, incluyendo analizadores, calibradores, reactivos, etcétera. Conforme a la Guía ILAC-G13:2000, un esquema de evaluación externa de la calidad es un programa establecido por un organismo independiente, competente, calificado y libre de conflictos de interés, que planea, organiza, desarrolla y controla todos los procesos conforme a la Norma establecida.

El cumplimiento de la Guía ILAC G13:2000 incluye el acatamiento de un sistema de gestión de calidad equivalente a cumplir los requisitos de la Norma ISO 9001:1994. Además de éstos, también se debe cumplir con los requisitos técnicos que están descritos en las Normas ISO Guía 43-I:1997 y en la Norma ISO/IEC 17025:2000, que es la Norma Internacional para los Laboratorios de Pruebas y de Calibración. El cumplimiento de la Guía ILAC G13:2000 engloba el acatamiento de tres Normas Internacionales, lo que en suma abarca en detalle a todos y cada uno de los aspec-

tos de la planeación, organización, desarrollo y control de las estructuras, procesos y resultados que los proveedores de ensayos de aptitud deben cumplir para el logro del reconocimiento oficial antes de llevar a cabo un esquema de evaluación externa de la calidad para lograr generar resultados confiables y oportunos, y de esta manera ser aceptables para evaluar la calidad analítica de los laboratorios que están trabajando en pos de la acreditación ISO 15189:2003

Conclusión

La confiabilidad y la aplicabilidad de las pruebas de laboratorio son dos elementos interdependientes que deben ser comprendidos para poder ser alcanzados de manera efectiva, en el que la responsabilidad debe ser compartida de forma sínergica por todos los actores del sistema, incluyendo proveedores, laboratorios, organismos de acreditación y acreditadores.

35

Referencias

1. ISO Guide 17511:2003. *In vitro diagnostic medical devices Measurement of quantities in biological samples— Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.*
2. ISO 15189:2003. Requisitos particulares para la calidad y la competencia de los laboratorios clínicos.
3. ILAC G13:2000. Requisitos para la competencia de proveedores de programas para practicar ensayos de aptitud. Comité Internacional para la Acreditación de los Laboratorios Clínicos.
4. ISO/IEC 17025:2000. Pruebas de aptitud por comparaciones entre laboratorios . Parte 2. Selección y uso de los esquemas de evaluación externa de la calidad por los cuerpos de la acreditación del laboratorio.
5. ISO Guide 30:1992. Terms and definitions used in connection with reference materials.
6. NMX-CH-152-IMNC-2005. Metrología en química-vocabulario.
7. NMX-Z-055-1997-IMNC. Metrología vocabulario de términos fundamentales y generales.
8. Guía de trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y materiales de control empleados por el laboratorio clínico/octubre 2008.