

La trazabilidad en las mediciones del laboratorio clínico: impacto en la calidad y seguridad del paciente

Traceability in clinical laboratory measurements: impact on quality and patient safety

Natalia María Guevara-Arismendy¹ , Lina Mayerly Cruz-Parra² ,
Angie Alejandra Valencia-Villegas³, Eduardo Romero-Herrera³,
Carolina Quiroz-Arias⁴ , María Esperanza Arenas-Hernández⁵ ,
Mercedes Salcedo-Cifuentes⁶ 

Resumen. Las mediciones confiables, trazables metrológicamente y comparables proporcionan la base racional para la evaluación de la calidad de un resultado y el fortalecimiento de las redes de laboratorios clínicos, lo cual permite mejorar la calidad de atención y la seguridad del paciente. En este documento se revisan los principios básicos que deben seguirse para garantizar la trazabilidad de las mediciones del laboratorio clínico, las ventajas de utilizar métodos trazables, el impacto de no hacerlo, y se discuten las principales limitaciones para relacionar las mediciones con los estándares de medición de referencia apropiados.

Palabras clave: exactitud de los datos, calibración, juego de reactivos para diagnóstico, Sistema Internacional de Unidades, estándares de referencia, trazabilidad metrológica, conmutabilidad, dispositivo médico.

Abstract. Reliable, metrologically traceable, and comparable measurements provide the rationale for evaluating the quality of a result and strengthening clinical

¹ Microbióloga y Bioanalista, MSc en Microbiología y Bioanálisis. Investigadora, Grupo Célula. Medellín, Colombia. E-mail: natalia4612@gmail.com.

² Ingeniera Electrónica, Especialista en Ingeniería Biomédica, MSc en Ingeniería. Docente e Investigadora, Instituto Tecnológico Metropolitano. Medellín, Colombia.

³ Estudiantes del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Semilleros de Investigación, Grupo de Investigación CALIMET, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁴ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc en Administración de Salud. Docente y Directora, Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Directora, Grupo de Investigación CALIMET, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁵ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Especialista en Alta Gerencia con Énfasis en Calidad. Docente Universitaria, Experta Evaluadora Organismo Nacional de Acreditación de Colombia ONAC, Presidenta del Comité de Normalización de Laboratorios Clínicos del ICONTEC. Investigadora, Grupo CALIMET, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁶ Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Especialista en Administración Total de la Calidad y Productividad, MSc en Epidemiología, PhD en Ciencias Biomédicas. Directora, Centro de Investigación CEDETES, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Profesora, Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Investigadora, Grupo de Investigación CALIMET, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Medicina & Laboratorio 2022;26:159-175. <https://doi.org/10.36384/01232576.574>.

Recibido el 23 de febrero de 2022; aceptado el 31 de marzo de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.

laboratory networks, thereby improving quality of care and patient safety. This document reviews the basic principles that must be followed to ensure the traceability of clinical laboratory results, the advantages of using traceable methods, the impact of not doing so, and the main limitations in relating measurements to appropriate reference standards.

Keywords: *data accuracy, calibration, reagent kits, diagnostic, International System of Units, reference standards, metrological traceability, commutability, medical device.*

Introducción

Los laboratorios clínicos entregan rutinariamente millones de resultados de exámenes por año, estos son usados por los médicos para la toma de decisiones en más del 70% de los casos, y adquieren un valor clínico significativo si son vinculados a una referencia común y son comparables entre los sistemas de medición [1]. En la práctica médica es usual que se comparen resultados de diferentes laboratorios y que se espere que sean similares, o bien, equivalentes, independientemente del lugar donde se procesaron; para que esto sea posible, la trazabilidad metrológica se convierte en un requisito básico de la medicina de laboratorio basada en la evidencia.

La trazabilidad metrológica, según su definición formal, es la propiedad de un resultado de medición por la cual dicho resultado puede relacionarse con una referencia a través de una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de la medición [2]. Por su parte, la incertidumbre de la medición es un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza [3]. Estos dos parámetros permiten la comparabilidad y rastreabilidad de los resultados de los labora-

torios clínicos, con procedimientos de medida de referencia internacionales.

En este orden de ideas, la trazabilidad metrológica permite el manejo clínico seguro del paciente, independiente del laboratorio clínico que realice los análisis de control o seguimiento, a la vez que permite el intercambio de datos de un mismo paciente entre diferentes laboratorios clínicos a nivel local, nacional y global. De esta forma se logra que los resultados de los exámenes y los intervalos de referencia o límites de decisión sean "comparables" [4].

Si no hay trazabilidad metrológica, puede no haber equivalencia entre los resultados entregados por diferentes laboratorios, y el médico puede errar en la interpretación de los mismos. Así, por ejemplo, se puede dar un mal manejo ante una posible diabetes gestacional basado en un incremento de glucosa, o tomar un protocolo de medicación incorrecto para un paciente con diabetes al recibir el dato de la hemoglobina glicada (HbA1c) no trazable. Además, la comparabilidad entre los resultados del laboratorio clínico es esencial para poder aplicar los principios de medicina basada en la evidencia [5].

Lograr la trazabilidad metrológica de los resultados de las mediciones, permite además la equivalencia de los resultados entre las redes de laborato-

rios clínicos; un objetivo cada vez más importante en el diagnóstico clínico. Sin embargo, esto no ha sido posible porque los ensayos proporcionados por la industria no han sido lo suficientemente comparables debido a la falta de materiales y métodos de referencia establecidos para las pruebas de "anclaje" [6]. La armonización es definida como el logro de valores equivalentes de cantidad medida (dentro de límites clínicamente significativos) en muestras humanas examinadas para un mensurando establecido entre dos o más dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (DM DIV), mediante la aplicación de un protocolo de consenso internacional en sus jerarquías de calibración, cuando los materiales de referencia de orden superior o los procedimientos de medición de referencia adecuados al propósito no están disponibles [7].

Para que el proceso de atención en las redes de los laboratorios clínicos tenga una influencia positiva, es necesario contar con estándares y unidades globales en los que se puedan rastrear todas las mediciones. Por ejemplo, los estándares globales de tiempo, temperatura, masa y longitud en conjunto con el Sistema Internacional de Unidades (SI), aseguran que estas magnitudes se puedan medir en cualquier parte del mundo con una pequeña incertidumbre de medición, lo que permite la transferencia segura de datos entre actores globales. El mismo principio debe aplicarse a las mediciones realizadas y a los resultados utilizados en la atención en servicios de salud, ya que el laboratorio clínico es una especialidad clínica esencial que proporciona al cuerpo médico información fundamental para la prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo de la salud y la enfermedad.

Por lo anterior, en este documento se presenta una revisión sobre la trazabi-

lidad en las mediciones del laboratorio clínico y sus limitaciones, así como las razones por las cuales es imperativo seleccionar procedimientos de medida trazables metrológicamente, que impacten positivamente los costos de atención y la seguridad del paciente.

Conceptos relacionados con trazabilidad metrológica

Para que sean clínicamente útiles, los resultados obtenidos de una muestra humana determinada, examinada por diferentes laboratorios o con diferentes dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* dentro de un solo laboratorio, deben ser equivalentes, independientemente del procedimiento de medición empleado. Los resultados equivalentes permiten la aplicación uniforme de los límites de decisión médica y los intervalos de referencia, lo que puede reducir el riesgo de daño causado por decisiones médicas basadas en resultados de exámenes no equivalentes [8].

Los aspectos relacionados con la trazabilidad metrológica, como la disponibilidad de materiales de referencia (MR), materiales de referencia certificados (MRC) y los procedimientos de medida de referencia (PMR), son poco conocidos o discutidos en los laboratorios clínicos. Sin embargo, el uso de estos conceptos está asociado con los resultados de las mediciones realizadas por el laboratorio, y son la base para resultados comparables entre laboratorios [9]; a continuación, se explican los conceptos relacionados con la trazabilidad metrológica.

- **Material de referencia primario.** Es un material de alta pureza del analito, certificado para la fracción masa/mol del analito en el material, y que cons-

tituye la realización del Sistema Internacional de Unidades para el analito de interés [8]. En otras palabras, una preparación de composición conocida que contiene el analito de interés, el cual está completamente caracterizado por métodos físicos y químicos; además, tiene una pureza conocida con una incertidumbre asociada, una cantidad expresada en el Sistema Internacional de Unidades, una estabilidad y homogeneidad conocidas, y por lo general se determinan incluso las trazas de impurezas [10]. Los materiales de referencia primario son preparados por institutos de metrología o laboratorios acreditados para tal fin; entre ellos se destacan el NIST (*National Institute of Standards and Technology*) y el IRMM (*Institute for Reference Materials and Measurements*).

Un material de referencia primario se puede usar con un procedimiento de medida de referencia para preparar calibradores primarios con cantidades asignadas directamente trazables al Sistema Internacional de Unidades [10].

- **Procedimiento de medida de referencia primario.** Es el procedimiento de medición de referencia (PMR) utilizado para obtener un resultado de medición sin relación con un patrón de medición para una magnitud del mismo tipo [8].
- **Calibrador primario.** También denominado patrón primario o patrón primario de medición, es un patrón de medida establecido mediante un procedimiento de medida de referencia primario, o creado como un artefacto elegido por convención [8].
- **Calibrador secundario.** También denominado patrón secundario, es un patrón de medida establecido mediante calibración con respecto a un patrón

de medición primario para una magnitud del mismo tipo [8].

- **Procedimiento de medición seleccionado por el fabricante.** Es el procedimiento de medición que utiliza un fabricante de DM DIV, calibrado por uno o más calibradores primarios o secundarios cuando estén disponibles [8].

En la **figura 1** se esquematiza un diagrama estándar de trazabilidad metrológica completa para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, acorde con lo descrito por la norma ISO 17511:2020.

Iniciativas internacionales para lograr la trazabilidad metrológica y la confiabilidad de las mediciones en los laboratorios clínicos

El propósito más importante de la trazabilidad metrológica es que los resultados de una medición obtenidos por un procedimiento de medida rutinario, sean equivalentes a los obtenidos en caso de que las muestras de pacientes fueran medidas empleando un procedimiento de medida de referencia [10]; es aquí donde radica el principal problema, ya que los resultados obtenidos por distintos laboratorios que usan diferentes métodos, no permiten su comparabilidad [10]. Es entonces donde juegan un papel importante los materiales de referencia y los procedimientos de medida de referencia asociados a los dispositivos de diagnóstico *in vitro*, ya que cuando los fabricantes o desarrolladores calibran sus sistemas de medición con las referencias apropiadas, mantienen la jerarquía de la trazabilidad y disminuyen su nivel de incertidumbre y, a su vez, permiten que de las muestras de los pacientes medidas con

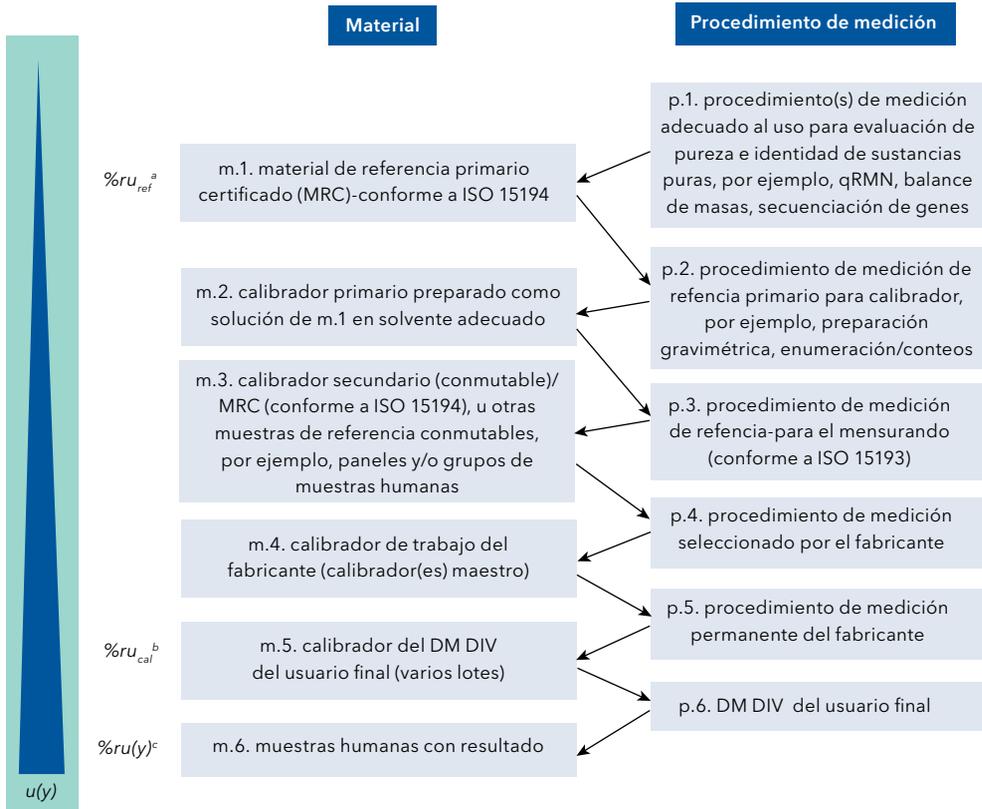


Figura 1. Jerarquía de calibración-trazabilidad metrológica completa al Sistema Internacional de Unidades. Tomado y traducido de la norma ISO 17511:2020 [8].

^a Porcentaje relativo de incertidumbre estándar del valor asignado al MR primario [m.1].

^b Calibrador DM DIV [m.5] asignación del valor de la incertidumbre combinada porcentual relativa, de acuerdo con la fórmula: $\%ru_{cal} = \sqrt{(\%ru_{ref}^2 + \%ru_{w-p,2}^2 + \%ru_{Rw-p,3}^2 + \%ru_{Rw-p,4}^2 + \%ru_{Rw-p,5}^2)}$ donde $\%ru_{w-p,2}$, $\%ru_{Rw-p,3}$ etc., representa el porcentaje de incertidumbre estándar relativa para cada procedimiento de medición aplicable en la jerarquía de calibración.

^c Porcentaje relativo de incertidumbre de medición estándar combinada para los valores notificados del mensurando con el DM DIV del usuario final, calculado según la siguiente ecuación: $\%ru(y) = \sqrt{(\%ru_{cal}^2 + \%ru_{Rw-p,6}^2)}$, donde $\%ru_{Rw-p,6}$ es la incertidumbre estándar porcentual relativa del DM DIV basada en la precisión a largo plazo (condiciones de repetibilidad de la medición).

MR: materiales de referencia; MRC: materiales de referencia certificados; DM DIV: dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*.

estos sistemas se obtengan resultados confiables y comparables.

La Directiva de la Unión Europea para los dispositivos de diagnóstico *in vitro*, exigió que a partir de 2003 la trazabilidad de los valores asignados a los calibradores debe ser asegurada a través de procedimientos de medida de

referencia y materiales de referencia disponibles, o ambos; en caso contrario, no pueden ser comercializados dentro de la Unión Europea [11,12]. Los dispositivos que cumplen con las especificaciones de esta normativa se reconocen fácilmente porque tienen la marca CE en sus estuches "*Communautés Européennes (CE) mark*"

[12]. Infortunadamente, en Colombia no existe una reglamentación similar y se pueden encontrar en el comercio productos que no cumplen con dicho criterio.

Otras organizaciones también han promovido la armonización de las mediciones en los laboratorios clínicos. Por ejemplo, la Federación Internacional de Química Clínica IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) ha realizado un trabajo destacable en la recomendación de procedimientos de medida de referencia para siete enzimas de interés clínico [13]: creatina-cinasa [14], deshidrogenasa láctica (LDH) [15], alanino aminotransferasa (ALT) [16], aspartato aminotransferasa (AST) [17], gamma glutamil transferasa (GGT) [18], alfa-amilasa [19] y fosfatasa alcalina [20]. En la actualidad, se cuenta con material de referencia certificado para aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa y alfa-amilasa [21,22]. De forma similar, la Comisión Europea financia la creación de materiales de referencia certificados con el propósito de armonizar las mediciones en los laboratorios clínicos de dicha región [23].

La implementación y efecto de estas iniciativas ha sido monitoreada en años posteriores en algunos países europeos, mediante la utilización de muestras conmutables en ensayos de aptitud, cuyo valor esperado es obtenido mediante procedimientos de medida de referencia. En estos seguimientos, se ha observado que algunos laboratorios aún utilizan métodos no trazables para alfa-amilasa [24,25] y LDH, y que también se pueden obtener resultados variables en ALT y AST, incluso en el mismo tipo de instrumentos [24,25]. También se ha evidenciado que la diferencia entre laboratorios para bilirrubina, cloro, glucosa, hierro,

magnesio y fósforo está más relacionada con el instrumento de medición que con el método de medición [26], similar a lo observado con fosfatasa alcalina en algunos estudios [25,27]. Lo anterior refleja que, a pesar de que algunos fabricantes declaren trazabilidad metrológica, no es la única variable que influye en la armonización de los resultados de los laboratorios clínicos, y aún puede faltar estandarización de los métodos [24,26,28].

Estos estudios con materiales conmutables también han permitido identificar experiencias exitosas en la armonización de resultados. Por ejemplo, se destaca la equivalencia en los resultados de potasio y creatina-cinasa entre diferentes laboratorios europeos, como consecuencia de una adecuada estandarización y el uso de calibradores trazables [24,25].

Impacto de la trazabilidad metrológica en la toma de decisiones médicas y costos de atención

No llevar un proceso trazable metrológicamente puede conducir a una interpretación poco acertada por parte del clínico, y sumándole el desempeño inadecuado del laboratorio, puede tener consecuencias negativas para la medicina como tal, para los sistemas de salud y, por último, pero no menos importante, para el paciente que se está atendiendo. Cuando la calibración de un procedimiento de medición de rutina no está debidamente estandarizada a un procedimiento de medida de orden metrológico superior, puede producirse una discrepancia significativa entre las condiciones analíticas de la medición de rutina en un laboratorio clínico; también, un uso indebido de los valores de

decisión recomendados por grupos de expertos, una toma de decisiones médicas inadecuada, el seguimiento de los pacientes con resultados de diferentes laboratorios, y por ende, un aumento en los costos de atención en salud [10].

Un ejemplo de esto es la determinación de creatinina en suero. La medición de creatinina en suero es uno de los exámenes más solicitados que adquirió relevancia para la evaluación de la función glomerular renal. Varios estudios previos permitieron identificar sesgos e interferentes en las mediciones en suero [29], en especial cuando se empleaban métodos colorimétricos o cromogénicos como aquellos basados en Jaffé [30,31]. Esto llevó a que las sociedades de nefrología recomendaran el cálculo de la estimación de la tasa de filtración glomerular a través de algoritmos matemáticos para la valoración de la función renal. Además, se fijó la mirada en la necesidad de estandarizar el método de medición y exigir la trazabilidad metrológica al SI.

Esto trajo grandes avances en materia de la confiabilidad en la medición del mensurando, ya que se ha logrado definir un procedimiento de medida de referencia (espectrometría de masas por dilución de isótopos, IDMS, por sus siglas en inglés) y un material de referencia certificado trazables al SI [32,33], y se ha observado que los métodos enzimáticos trazables son más precisos y exactos, por lo que permiten la obtención de resultados con mayor precisión que se obtendrían utilizando el procedimiento de medida de referencia [30,32,34]. En términos prácticos, para los usuarios de laboratorio clínico se debe promover el uso de metodologías enzimáticas para la determinación de creatinina; no obstante, el hecho de

que aún se vendan y distribuyan dispositivos de diagnóstico *in vitro* para la determinación de creatinina mediante métodos de Jaffé recalibrados o compensados, impide que sea un hecho la armonización de los resultados de creatinina entre laboratorios [25].

Situaciones similares se estaban presentado con las determinaciones de HbA1c [35]. Dos estudios prospectivos, aleatorios, a largo plazo, demostraron de manera concluyente que el control intensivo de la glucemia reduce significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares a largo plazo, tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2, y permitieron establecer metas de tratamiento específico basado en la HbA1c [36,37]. Sin embargo, debido al uso de diferentes metodologías, los laboratorios a menudo entregaban resultados contradictorios, y esto no facilitaba el uso correcto de las metas específicas para HbA1c indicadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, del inglés, *American Diabetes Association*) [38]. De hecho, al evaluar el desempeño de diferentes metodologías en ensayos de aptitud del Colegio Americano de Patólogos (CAP, del inglés, *College of American Pathologists*) y de la NGSP (del inglés, *National Glycohemoglobin Standardization Program*), se observa que dependiendo del procedimiento de medida y del instrumento de medición, los resultados de los pacientes pueden tener un sesgo negativo o un sesgo positivo, a pesar de que varios fabricantes declaren trazabilidad metrológica.

De forma similar, la introducción de los ensayos de troponina cardiaca ultrasensible (hs-cTn) ha aumentado sustancialmente la precisión de la detección del infarto agudo al miocardio (IAM) en los servicios de urgencias. En este escenario clínico, la trazabilidad

metrológica de los ensayos de hs-cTn en el intervalo bajo de concentraciones y una baja variación analítica son de suma importancia, ya que incluso los cambios relativamente pequeños en el desempeño del ensayo pueden influir significativamente en la proporción de pacientes que podrían identificarse con IAM, con la consecuente realización de intervenciones innecesarias para el paciente [39].

Finalmente, los métodos de medición del colesterol y del calcio con su trazabilidad metrológica, fueron un gran aporte en términos de disminución de los costos para los sistemas de salud. La creación e implementación de un procedimiento de medida de referencia para el colesterol durante aproximadamente 30 años (desde 1970 al 2000), coincidió con una reducción importante en la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en los Estados Unidos. Esto significó además la disminución de los altos costos de atención a los pacientes con alto riesgo cardiovascular [40].

Así mismo, en términos de costos de atención, el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST, del inglés, *National Institute of Standards and Technology*) estimó que un sesgo de 0,1 mg/dL en la determinación de calcio costaba alrededor de \$8 a \$31 USD para pruebas de seguimiento en un mismo paciente [41]. Adicionalmente, estimó que un mayor sesgo, por ejemplo, de 0,5 mg/dL, podría resultar en un costo adicional de \$34 a \$89 USD por paciente. La proyección de los costos adicionales de atención con el sesgo más bajo (0,1 mg/dL) podría traducirse en \$60 a \$199 millones de dólares por año, para aproximadamente 3,55 millones por paciente, que era manejado de acuerdo a los resultados de las determinaciones de calcio en suero [41].

Factores que interrumpen la cadena de trazabilidad metrológica en el laboratorio clínico

Con los avances científicos, la incorporación de directrices internacionales, legislaciones y creación del *Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)*, se han logrado avances significativos en trazabilidad metrológica en los laboratorios clínicos, y se ha puesto un mayor interés en la necesidad de llegar a una armonización entre ellos para garantizar la confiabilidad de un resultado [5], pero aún existen necesidades, barreras y limitantes que impiden la participación de todos los actores que intervienen en el proceso de calidad de un procedimiento de medida.

Muchos mensurandos carecen de trazabilidad metrológica, debido a que los procedimientos de medida de referencia primarios o secundarios no están disponibles, por lo que su jerarquía metrológica es de bajo orden [10].

Los fabricantes de DM DIV son quizá los actores que tienen más impacto en la trazabilidad metrológica de las mediciones de laboratorio clínico, ya que durante la producción se pueden implementar prácticas que interrumpen la cadena de trazabilidad metrológica. Por ejemplo, cuando cambia un patrón de referencia primario y este no es adquirido por la casa matriz fabricante del dispositivo de diagnóstico *in vitro*, se afecta la trazabilidad metrológica de la medición. Tal es el caso de la cuantificación de la carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana; desde 2017 está disponible un nuevo material de referencia internacional *WHO International Standard 4th HIV-1 International Standard NIBSC code: 16/194* [42], y al revisar varios fabricantes que

distribuyen sus productos en Colombia, se encuentra que algunos de ellos aún declaran trazabilidad con el primer o tercer estándar WHO. Por tanto, un reto para la industria de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, es el mantenimiento y aseguramiento de la trazabilidad metrológica para los usuarios finales a través del tiempo.

Otra causa que limita la trazabilidad es el uso de calibradores secundarios que sufren modificaciones de matriz causadas por liofilización, congelación y descongelación, o que se les adiciona un analito sintético, humano o no humano, para lograr concentraciones deseables; todo ello, puede introducir un efecto matriz o alterar la composición del analito [10]. También se puede limitar la trazabilidad metrológica cuando la composición del analito en el calibrador es diferente a la composición del analito en las muestras de pacientes, y ello conlleva a un error sistemático en la medición de muestras de pacientes.

La complejidad de los analitos se atribuye como otro factor que afecta la trazabilidad metrológica. Muchos biomarcadores clínicos tienen una estructura más compleja y es posible que algunos no existan como una sola entidad, como por ejemplo proteínas complejas, incluidas glicoproteínas, virus y bacterias que pueden encontrarse en cepas diferentes y cambiantes, y ácidos nucleicos que pueden involucrar diferentes secuencias. Los procedimientos de medición de estos analitos se basan en metodologías biológicas donde la incertidumbre de la medición puede llegar a ser muy alta [43]. De forma similar, la trazabilidad metrológica de los inmunoensayos se puede afectar cuando los fabricantes seleccionan diferentes epítopes y anticuerpos para la medición del mismo analito, afectando la sensibilidad analítica [10].

En cuanto a los laboratorios clínicos, la trazabilidad metrológica se desconoce o es limitada cuando la adquisición de un nuevo instrumento de medición es incentivada principalmente por costos y flujo de trabajo, y no se tiene en cuenta que el fabricante provea calibradores comerciales con trazabilidad metrológica demostrada [44]. Es por ello que en la selección de nuevos instrumentos de medición, debería participar también el personal de calidad de cada institución con la formación y experiencia necesaria para revisar aspectos metrológicos. Los laboratorios también pueden interrumpir la cadena de trazabilidad metrológica cuando no siguen las instrucciones del fabricante y hacen modificaciones en el procedimiento, sin validar que siga contando con trazabilidad metrológica [10].

Las barreras generadas por la diferencia geográfica interrumpen la cadena de trazabilidad metrológica, identificándose dificultades en el lenguaje, fabricantes locales y regionales de métodos que no pueden apoyarse en normas internacionales, diferentes requisitos reglamentarios para los métodos de laboratorio, falta de adopción de guías de práctica clínica, y por último, las presiones financieras que pueden comprometer la calidad en el laboratorio [43].

Los laboratorios clínicos reportan sus resultados en unidades convencionales en lugar de las unidades del SI, aun cuando los analitos se pueden definir en medidas y unidades al SI, lo que se convierte en un factor que afecta la comparabilidad de los resultados de las mediciones [43].

Muchos autores refieren que uno de los principales problemas radica en el poco interés por parte de los profesionales del laboratorio en llevar a cabo los programas de calidad ade-

cuados para mantener la cadena de trazabilidad establecida por parte de los fabricantes, no obstante, en ciertas ocasiones la principal limitante puede radicar en que los laboratorios clínicos desconocen los riesgos asociados al uso de procedimientos de medida no trazables o no armonizados.

Otro de los factores que afecta la trazabilidad metrológica en el laboratorio clínico, es la carencia de estructuras profesionales que involucren a todas las partes interesadas responsables de implementar el concepto de trazabilidad, e identificar las necesidades de armonización. Sumada a esta falta de estructura profesional, también se identifica que los conceptos básicos de metrología, incluyendo la trazabilidad, generalmente no son una parte integral de los planes de estudios académicos [5].

¿Cómo se puede identificar la trazabilidad de los procedimientos de medida?

La información de la trazabilidad metrológica de los procedimientos de medida, debería hacer parte de los criterios de selección definidos por el laboratorio, y no solo de aquellos que opten por la acreditación de su calidad y competencia con la norma ISO 15189. Muy a menudo, los fabricantes de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, solo proporcionan una breve descripción de la trazabilidad metrológica en los prospectos o insertos de los calibradores y métodos comerciales. La información se limita al nombre del material de referencia de orden superior y/o al procedimiento de medición de referencia en el que se pueda identificar trazabilidad de la calibración del procedimiento de medida, sin ninguna descripción de los pasos de implementación. Informa-

ción como la jerarquía de calibración aplicada, la incertidumbre de medición asociada al valor asignado del calibrador y los límites de incertidumbre aceptables empleados, a menudo están parcialmente disponibles [45].

Buena parte de la información de la trazabilidad metrológica declarada por el fabricante, estaría a cargo de la autoridad responsable de los requisitos regulatorios en el país. Es importante que tanto los laboratorios, como la entidad reguladora y vendedores, consideren el siguiente tipo de información:

- Una descripción del sistema de medida de referencia, incluyendo los siguientes elementos: sistema de unidades (por ejemplo, SI, UI, arbitraria u otra) y la definición del mensurando; procedimiento de medida de orden superior, si procede, o protocolos para establecer una calibración metrológicamente trazable para el dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*; material de referencia para la calibración de cualquier procedimiento de medida; laboratorios de referencia o redes de laboratorios designados por institutos nacionales de metrología, organismos profesionales, organismos de acreditación u otro organismo autorizado, capaces de proporcionar exámenes del mensurando adecuado para el propósito en las muestras humanas previstas.
- Una descripción de la jerarquía de calibración, que generalmente consiste en pares alternos de procedimientos de medición y materiales de referencia, estableciendo una secuencia ininterrumpida de transferencias de valores, comenzando con el elemento del sistema de referencia de orden más alto disponible, y culminando en valores de cantidad medidos para muestras humanas, utilizando el dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*.

- Especificaciones para la $U_{max}(y)$ para el DM DIV (es decir, el límite superior de especificación de incertidumbre de medición). Se debe documentar que la incertidumbre de medición expandida combinada estimada, $U(y)$, no supere la $U_{max}(y)$. Esta evaluación debe incluir una estimación de la incertidumbre estándar combinada, $u(y)$, de los valores finales medidos en muestras humanas para el dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* especificado. La estimación de $u(y)$ debe tener en cuenta y documentar la incertidumbre ucal del valor(es) asignado(s) a cualquier calibrador utilizado para calibrar el dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*, independientemente de si la calibración final del mismo es realizada por el usuario final del dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* o por el fabricante (a veces llamada "calibración de fábrica").
- Una descripción resumida del estudio o estudios de validación que respalden la declaración de la trazabilidad metrológica de los valores de cantidad medida final asignados a muestras humanas, utilizando el dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* especificado [8].

En la **tabla 1** se presenta una carta de trazabilidad metrológica para dar mayor comprensión al respecto.

Conclusiones

La implementación de la trazabilidad de las mediciones a través de un procedimiento de medida de referencia, proporciona una de las herramientas más importantes que respalda el proceso de estandarización en la medicina de laboratorio, ya que su objetivo es lograr la comparabilidad de los resultados independientemente del procedimiento de medición y del la-

boratorio clínico donde se realizan los análisis [46,47]. Es de resaltar que, en nuestro país, para los pacientes con enfermedades crónicas, los seguimientos suelen realizarse en diferentes laboratorios, y la posible falta de comparabilidad entre ellos limita el impacto de las mediciones de laboratorio en la toma de decisiones médicas, lo cual es un riesgo para la seguridad del paciente.

Adicionalmente, es recomendable que los procedimientos de medida comerciales disponibles que difieren en especificidad analítica, sean reemplazados por aquellos que garanticen la trazabilidad de la calibración con procedimientos de medida de referencia [48]. Una consideración importante para los fabricantes de DM DIV es si la iniciativa de armonización brinda beneficios económicos, ya que en algunas situaciones los procedimientos de medida existentes pueden estar relativamente estandarizados, pero el método de referencia es muy diferente al de los ensayos comercializados. En estas circunstancias especiales, el costo y la inversión ponen en riesgo el logro de la armonización [6]. Es por ello, que las asociaciones científicas tienen un rol indispensable en la generación de espacios de discusión con los fabricantes, con el propósito de sensibilizarlos y mostrar el impacto positivo de conservar la cadena de trazabilidad metrológica.

Con el rápido desarrollo de metodologías diagnósticas y dada su relevancia e impacto en la salud, hoy en día se concede gran importancia a la "calidad" de los datos de medición. La calidad de los análisis del laboratorio clínico abarca dos criterios fundamentales, la utilidad y la confiabilidad; utilidad significa que los resultados analíticos deben permitir una toma de decisiones confiable. Un aspecto clave de la confiabilidad o validez de los resulta-

dos es que sean comparables, cualquiera que sea su origen.

Es por esto que la responsabilidad de la calidad de los análisis no solo le compete al profesional del laboratorio clínico, sino que también involucra a las autoridades reguladoras, la industria y desarrolladores de los DM DIV. Dado que la mayoría de procedimientos de medida empleados actualmente corresponden a sistemas de medición caracterizados por los fabricantes, comúnmente conocidos como sistemas cerrados y que no deben ser modificados por el laboratorio, los fabricantes son los responsables de producir reactivos y calibradores que cumplan con las especificaciones de calidad adecuadas al uso previsto.

Muchos fabricantes proporcionan información sobre la trazabilidad e incertidumbre asociada a los valores asignados de los calibradores, prueban la conmutabilidad, y estandarizan nuevamente sus procedimientos de medición cuando hay un nuevo material de referencia; además, algunos de ellos trabajan con organizaciones profesionales y entre sí para lograr la armonización, siendo este un nuevo enfoque en un comercio competitivo y un desafío para la industria. Infortunadamente, al no ser una obligación en todos los países, existen algunos fabricantes que no se adhieren a estas buenas prácticas.

No obstante, el auge observado en las últimas décadas en la fabricación de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* y la falta de regulación en algunas regiones para que se garanticen los requisitos mínimos de desempeño analítico y de trazabilidad metrológica por parte de los fabricantes, han contribuido a que diferentes métodos generen resultados diferentes y que se requieran intervalos de referencia específicos

para la interpretación de cada uno [46]. Esta limitante, latente en los laboratorios clínicos, pero quizá poco visible por el personal médico, puede afectar directamente las decisiones clínicas, y con ello la seguridad del paciente.

Los fabricantes tienen un papel fundamental en un mundo globalizado y deberían cumplir marcos normativos exigentes en el tema no solo en una región, sino en todo el mundo, puesto que la salud y el bienestar es un derecho para todos. Igualmente, la academia y las sociedades científicas tienen un rol determinante en la educación de las partes interesadas sobre la armonización de los procedimientos de medida y la importancia de articular la armonización y la práctica de laboratorio clínico, en general. De otro lado, los profesionales del laboratorio clínico deberían influir significativamente en la calidad de los procedimientos de medida y mirar más allá de las actividades de control de calidad interno y externo, e incorporar conocimientos en la trazabilidad metrológica, incertidumbre de la medición y su importancia en el logro de resultados comparables.

Para que esto se logre, se recomienda conformar un grupo interdisciplinario para la selección de nuevos instrumentos y procedimientos de medida, en los que no solo se evalúe el costo de la inversión y la disponibilidad de insumos en la región, sino también los principios del método, las limitaciones, la trazabilidad metrológica declarada y el desempeño declarado por el fabricante. Es allí, donde la formación de los profesionales de laboratorio clínico, y su actitud participativa, cuestionadora e interesada en la trazabilidad metrológica, resultan en un factor diferenciador e imprescindible para favorecer la obtención de resultados consistentes en su quehacer diario.

Referencias

1. **Monach PA.** Repeating tests: different roles in research studies and clinical medicine. *Biomark Med* 2012;6:691-703. <https://doi.org/10.2217/bmm.12.57>.
2. **International Organization for Standardization (ISO).** ISO/IEC Guide 99:2007. International vocabulary of metrology--Basic and general concepts and associated terms (VIM). Ginebra, Suiza: ISO; 2007. Acceso 13 de enero de 2022. Disponible en <https://www.iso.org/standard/45324.html>.
3. **International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission (ISO-IEC).** GTC-ISO-IEC 99:2019. Vocabulario internacional de metrología. Conceptos fundamentales, generales y términos asociados (VIM). Bogotá, Colombia: Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC) Internacional; 2019. Acceso 12 de enero de 2022. Disponible en <https://tienda.icontec.org/gp-vocabulario-internacional-de-metrologia-conceptos-fundamentales-generales-y-terminos-asociados-vim-gtc-iso-iec99-2019.html>.
4. **Beastall GH.** Traceability in laboratory medicine: What is it and why is it important for patients? *Ejifcc* 2018;29:242-247.
5. **Cobbaert C, Smit N, Gillery P.** Metrological traceability and harmonization of medical tests: a quantum leap forward is needed to keep pace with globalization and stringent IVD-regulations in the 21st century! *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1598-1602. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0343>.
6. **Armbruster D, Donnelly J.** Harmonization of clinical laboratory test results: The role of the IVD industry. *Ejifcc* 2016;27:37-47.
7. **International Organization for Standardization (ISO).** ISO 21151:2020. In vitro diagnostic medical devices-Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples. Ginebra, Suiza: ISO; 2020. Acceso 09 de enero de 2022. Disponible en <https://www.iso.org/standard/69985.html>.
8. **International Organization for Standardization (ISO).** ISO 17511:2020. In vitro diagnostic medical devices-Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. Ginebra, Suiza: ISO; 2020. Acceso 08 de enero de 2022. Disponible en <https://www.iso.org/standard/69984.html>.
9. **Pessoa M, Ferreira O.** Metrological traceability in clinical laboratory. *J Bras Patol Med Lab* 2016;52:157-164. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160028>.
10. **White GH.** Metrological traceability in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2011;48:393-409. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011079>.
11. **European Parliament.** Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Off J Eur Union* 1998;L 331:1-37. <https://doi.org/http://eur-lex.europa.eu>.
12. **Dati F.** The new European directive on in vitro diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1289-1298. <https://doi.org/10.1515/cclm.2003.196>.
13. **Infusino I, Frusciante E, Braga F, Panteghini M.** Progress and impact of enzyme measurement standardization. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:334-340. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0661>.
14. **Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Féraud G, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of creatine kinase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:635-642. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.110>.
15. **Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Féraud G, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:643-648. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.111>.
16. **Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part

4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:718-724. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.124>.
- 17. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:725-733. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.125>.
- 18. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:734-738. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.126>.
- 19. Schumann G, Aoki R, Ferrero CA, Ehlers G, Féraud G, Gella FJ, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1146-1155. <https://doi.org/10.1515/cclm.2006.212>.
- 20. Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PF, Gella FJ, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1). *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1439-1446. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.621>.
- 21. Siekmann L, Bonora R, Burtis CA, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Féraud G, et al.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 7. Certification of four reference materials for the determination of enzymatic activity of gamma-glutamyltransferase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase and creatine kinase accord. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:739-745. <https://doi.org/10.1515/cclm.2002.127>.
- 22. Le Bureau International des Poids et Mesures (BIPM).** Database of higher-order reference materials, measurement methods/procedures and services. Saint-Cloud, France: BIPM. Acceso 9 de febrero de 2022. Disponible en <https://www.bipm.org/jctlm/home.do>.
- 23. European Commission, Joint Research Centre (JRC).** Catalogue for certified reference materials of the European Commission's Joint Research Centre (JRC). Geel, Belgium: European Commission. Acceso 9 de febrero de 2022. Disponible en <https://crm.jrc.ec.europa.eu/>.
- 24. Jansen R, Jassam N, Thomas A, Perich C, Fernandez-Calle P, Faria AP, et al.** A category 1 EQA scheme for comparison of laboratory performance and method performance: An international pilot study in the framework of the Calibration 2000 project. *Clin Chim Acta* 2014;432:90-98. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.003>.
- 25. Ricós C, Perich C, Boned B, González-Lao E, Díaz-Garzón J, Ventura M, et al.** Standardization in laboratory medicine: Two years' experience from category 1 EQA programs in Spain. *Biochem Med (Zagreb)* 2019;29:010701. <https://doi.org/10.11613/bm.2019.010701>.
- 26. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Ehlers GW, et al.** State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:838-846. <https://doi.org/10.5858/2008-132-838-sotait>.
- 27. Aloisio E, Frusciant E, Pasqualetti S, Quercioli M, Panteghini M.** Traceability of alkaline phosphatase measurement may also vary considerably using the same analytical system: the case of Abbott Architect. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:e135-e137. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1007>.
- 28. Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J.** The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum,

- definitive methods, and reference methods. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:587-608.
- 29. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C.** Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002;39:599-602. <https://doi.org/10.1177/000456320203900609>.
- 30. Panteghini M.** Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:567-572. <https://doi.org/10.1515/cclm.2008.113>.
- 31. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, et al.** Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1319-1325. <https://doi.org/10.1515/cclm.2008.256>.
- 32. Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, Weykamp C, Bilo HJ, Wetzels JF, et al.** Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol* 2012;13:133. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-133>.
- 33. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I, Fruscante E, Panteghini M.** Evaluation of the impact of standardization process on the quality of serum creatinine determination in Italian laboratories. *Clin Chim Acta* 2014;427:100-106. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.10.001>.
- 34. Pièroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, et al.** A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;412:2070-2075. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.012>.
- 35. Weykamp C.** HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33:393-400. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.6.393>.
- 36. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al.** Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1707-1715. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.12.1707>.
- 37. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 38. Braga F, Panteghini M.** Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1719-1726. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0060>.
- 39. Krintus M, Panteghini M.** Laboratory-related issues in the measurement of cardiac troponins with highly sensitive assays. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1773-1783. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0017>.
- 40. Greenberg N.** Update on current concepts and meanings in laboratory medicine --Standardization, traceability and harmonization. *Clin Chim Acta* 2014;432:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.045>.
- 41. Gallaher MP, Rivers-Mobley L, Klee GG, Schryver P.** Planning report 04-1. The impact of calibration error in medical decision making. National Institute of Standards & Technology, Chemical Science and Technology Laboratory (NIST); 2004. Acceso 15 de febrero de 2022. Disponible en <https://www.nist.gov/system/files/documents/director/planning/report04-1.pdf>.
- 42. The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC).** WHO International Standard 4th HIV-1 International Standard NIBSC code: 16/194 Instructions for use (Version 5.0, Dated 30/11/2017). United Kingdom (UK): NIBSC. Acceso 08 de febrero de 2022. Disponible en <https://www.nibsc.org/documents/ifu/16-194.pdf>.
- 43. Beastall GH, Brouwer N, Quiroga S, Myers GL.** Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1100-1108. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0060>.
- 44. Terrez A.** Trazabilidad metrológica, validación analítica y consenso de resultados en la confiabilidad del laboratorio clínico. *Rev Mex Patol Clin* 2009;56:27-35.
- 45. Panteghini M, Braga F.** Implementation of metrological traceability in laboratory medicine: where we are and what is missing. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1200-1204. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1128>.

- 46. Koumantakis G.** Traceability of measurement results. *Clin Biochem Rev* 2008;29:S61-66.
- 47. Vesper HW, Myers GL, Miller WG.** Current practices and challenges in the standardization and harmonization of clinical laboratory tests. *Am J Clin Nutr* 2016;104:S907-912. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110387>.
- 48. Jansen R, Schumann G, Baadenhuijsen H, Franck P, Franzini C, Kruse R, et al.** Trueness verification and traceability assessment of results from commercial systems for measurement of six enzyme activities in serum: an international study in the EC4 framework of the Calibration 2000 project. *Clin Chim Acta* 2006;368:160-167. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.033>.